

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|------|-----|----|-----|----|--|----|----|----|---|--|----|----|----|----|
| 氏名・(本籍) | 野口俊文(滋賀県) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 学位の種類 | 博士(医学) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 学位記番号 | 博士第164号 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 学位授与年月日 | 平成6年3月24日 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 学位論文題目 | Clinical significance of plasma levels of clomipramine, its hydroxylated and desmethylated metabolites: prediction of clinical outcome in mood disorders using discriminant analysis of therapeutic drug monitoring data. (クロミプラミンとその水酸化代謝物および脱メチル化代謝物の血漿中濃度の臨床的意義: 治療的薬物モニタリングデータを用いた判別分析による気分障害の治療効果の予測) | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="0"> <tr> <td>審査委員</td> <td>主査</td> <td>教授</td> <td>大久保</td> <td>岩男</td> </tr> <tr> <td></td> <td>副査</td> <td>教授</td> <td>戸田</td> <td>昇</td> </tr> <tr> <td></td> <td>副査</td> <td>教授</td> <td>高橋</td> <td>三郎</td> </tr> </table> | 審査委員 | 主査 | 教授 | 大久保 | 岩男 | | 副査 | 教授 | 戸田 | 昇 | | 副査 | 教授 | 高橋 | 三郎 |
| 審査委員 | 主査 | 教授 | 大久保 | 岩男 | | | | | | | | | | | | |
| | 副査 | 教授 | 戸田 | 昇 | | | | | | | | | | | | |
| | 副査 | 教授 | 高橋 | 三郎 | | | | | | | | | | | | |

論文内容要旨

[目的]

三環系抗うつ薬は精神疾患の治療に広く処方されており、また血液中の三環系抗うつ薬の濃度が容易に測定できるようになったため、臨床効果と血中濃度との関連が注目されてきた。

人でのクロミプラミン(C)の代謝は、Cが水酸化をうけ8-ヒドロキシクロミプラミン(HC)となり、さらに脱メチル化され8-ヒドロキシ-N-デスメチルクロミプラミン(HDC)となる経路とCが脱メチル化をうけN-デスメチルクロミプラミン(DC)となり、更に水酸化をうけHDCとなる経路が存在する。本研究では塩酸クロミプラミンを服用している気分障害入院患者のCおよびその代謝物血漿中濃度を定量し、水酸化および脱メチル化の個体差、それらの変数と臨床効果との関係を検討した。

[対象と方法]

滋賀医大精神科および(財)豊郷病院精神科に入院中の患者で塩酸クロミプラミンを投与されており、研究の主旨を説明し、同意を得た気分障害患者65名(男性18名、女性47名、平均年齢46.5歳)を対象とした。診断はDSM-III-R診断基準によっておこない、診断名は、大うつ病、単一エピソード39名、大うつ病、反復性18名、その他の気分障害8名であった。塩酸クロミプラミンの経口投与量は一日当り25mgから225mgで、同一量を14日以上投与した後、早朝空腹時に採血を行った。採血後、全血を遠沈し、血漿を-80度で保存した。

Cおよびその代謝物の血漿中濃度の定量は高速液体クロマトグラフィーによって行った。検体または標準曲線用血漿2mlに内部標準物質(イミプラミン)、重炭酸緩衝液、標準曲線用血漿には既知の量のCおよびその代謝物を加え、攪拌した後、ヘプタンを添加し振盪、遠沈し正リン酸の入った試験管に有機相を移し、攪拌した後、有機相を除去、水相200 μ lを分析に供した。

各個体の脱メチル化代謝率(MRD)および水酸化代謝率(MRH)を次のように定義した。

$$\text{MRD} = \text{C}/\text{DC}$$

$$\text{MRH} = \text{DC}/\text{HDC}$$

治療反応の評価尺度として、DSM-III-R診断基準の第5軸「機能の全体的評価尺度」(GAF)を用い、退院時まで塩酸クロミプラミンを服用し、かつ退院時GAFが71以上の症例を改善群(21名)、退院時まで塩酸クロミプラミンを服用し、かつ退院時GAFが70以下の症例、または治療経過中に塩酸クロミプラミンの抗うつ効果が不十分であったり、副作用で投与が中止された症例を非改善群(44名)とした。統計学的手法としては、積率相関、判別分析およびMann-Whitney検定を用いた。

[結果]

Cおよびその代謝物の血漿中濃度と体重一日当り投与量の間には有意な正の相関があった。各個体のMRDの範囲は約15倍の個体差が、MRHでは約35倍の個体差が認められた。

判別分析では初回採血時のCおよび各代謝物の濃度により判別関数が計算された。判別値の平均値は改善群で0.74、非改善群で-0.53、標準化判別係数はHDCが-1.15、HCが1.27、DCが-0.54、Cが0.48で、絶対値はHCがもっとも大きく、有効性にもっとも大きく関与した。また、標準化判別係数の符号よりC、HCの濃度が上昇するほど、有効性が上昇し、DCおよびHDCが上昇するほど有効性が低下する傾向が示唆された。非改善群の正判別率は70.5%、改善群の正判別率は76.2%で、全体の正判別率は72.3%であった。この関数の妥当性を検討するために、32名(改善群9名、非改善群23名)から得られた追加の検体を同一の関数によって判別すると、全体の正判別率は75.0%であった。

改善群、非改善群の脱メチル化および水酸化能について、その差を検討したところ、MRHでは非改善群で1.82、改善群で2.07で有意な差は存在しなかったが、MRDでは非改善群の中央値は0.82、改善群で1.21と有意な差が存在した。

[考察]

従来からCおよびDCの血中濃度と臨床効果の間に様々な報告がなされてきたが、その結果は必ずしも一致していない。このように各報告間で結果が異なる理由として、薬理作用をもつ水酸化代謝物が測定されていないこと、三環系抗うつ薬の代謝には大きな個体差が存在することがあげられる。本研究では血漿中C、DCおよびその水酸化代謝物であるHC、HDCの血漿中濃度を用いて包括的に解析したところ、C、DCのみならずその水酸化代謝物の血漿中濃度も治療予測として重要な変数であることが示唆された。また、MRDが改善群と非改善群の間で有意な差が存在したことより各個体の脱メチル化能が治療効果を予測する上で重要な因子の1つであることが示唆された。

[結論]

従来から推奨されているCおよびその脱メチル化代謝物血中濃度のみの測定よりも、投与開始後、定常状態に達した段階でのCおよびその脱メチル化代謝物血漿中濃度に加えて水酸化代謝物血漿中濃度を定量することが感情障害の治療転帰の予測に有用であることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

三環系抗うつ薬は精神疾患の治療に広く処方されているが、その血液中の三環系抗うつ薬の濃度が容易に測定できるようになったため、臨床効果と血中濃度との関連が注目されてきている。人でのク

ロミプラミン (C) の代謝は、Cが水酸化をうけ8-ヒドロキシクロミプラミン (HC) となり、さらに脱メチル化され8-ヒドロキシ-N-デスメチルクロミプラミン (HDC) となる経路とCが脱メチル化をうけN-デスメチルクロミプラミン (DC) となり、更に水酸化をうけHDCとなる経路が存在する。本研究は塩酸クロミプラミンを服用している気分障害入院患者65名のCおよびその代謝産物の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィーによって定量し、水酸化および脱メチル化の個体差、それらの変数と臨床効果との関係を検討したものである。

各個体の脱メチル化代謝率 (MRD) および水酸化代謝率 (MRH) は $MRD=C/DC$ 、 $MRH=DC/HDC$ と定義した。また、治療反応の評価尺度は、DSM III-R診断基準の第5軸「機能の全体的評価尺度」(GAF) を用い、改善群、非改善群に分類している。

Cおよびその代謝物の血漿中濃度と体重一日当り投与量の間には有意な正の相関があった。各個体のMRDには約15倍の個体差が、MRHでは約35倍の個体差が認められた。Cおよびその代謝物の血漿中濃度を独立変数にし、GAFを従属変数にして判別分析を行った場合、標準化判別係数(各血漿中濃度が有効性に寄与する大きさと方向の指標)の絶対値はHCがもっとも大きく、有効性に最も大きく関与すると考えられる。また、C、HCの標準化判別係数の符号が正であり、DC、HDCの標準化判別係数の符号が負であることから、C、HCの濃度が上昇し、かつ、DCおよびHDCが低下すると有効性が上昇すると判断される。この判断基準によると、非改善群の中で正しく判別された割合は70.5%、改善群では76.2%で、対象患者全体では72.3%であった。改善群、非改善群の両群間で、各群の水酸化能および脱メチル化能について検討したところ、MRHでは有意な差は存在しなかったが、MRDでは有意な差が存在した。

本研究では血漿中Cおよびその脱メチル化代謝物、水酸化代謝物の血漿中濃度を用いて包括的に解析しているが、C、DCのみならずその水酸化代謝物の血漿中濃度、および各個体の脱メチル化能が治療効果を予測する上で重要な指標であることが示唆された。

本研究は、従来から推奨されているCおよびその脱メチル化代謝物血漿中濃度のみの測定よりも、投与開始後、定常状態に達した段階でのCおよびその脱メチル化代謝物血漿中濃度に加えて水酸化代謝物血漿中濃度を定量することが気分障害の治療転帰の予測に有用であることを示唆した臨床的研究の報告であり、博士(医学)の学位に値するものである。