

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19710

研究課題名(和文) 抗うつ薬の適正使用を目指したうつ病治療における多次元モデルの構築

研究課題名(英文) Construction of multidimensional model for the treatment of depression aiming at proper use of antidepressants

研究代表者

富田 哲 (Tomita, Tetsu)

弘前大学・医学研究科・助教

研究者番号：90736365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病の薬物治療における効果は個人差が大きく、薬が効きやすい人、効きにくい人、適量といったものはよくわかっていなかった。本研究では、どういった人に効きやすいか、どういった薬の使い方が適切かを様々な観点から調べた。その結果、特定の性格傾向や遺伝子を持つなどの特徴がある場合、少なめの薬の方がよりよい効果を得られることが明らかになった。また、どのくらい体に効いているかをみる血中濃度という指標についても見つけることができた。これらを基にした治療がどれだけ有益かを確認し、よりよいうつ病治療を目指していく。

研究成果の概要(英文)：The effects of antidepressants for depression vary widely among individuals. It is unclear about the characteristics of who show better response to antidepressants and proper dosage. In the present study, we investigated the characteristics at many viewpoints. As results, we reported many characteristics of responders to treatment and proper drug plasma concentration. We aim to do better treatment of depression basing at present results.

研究分野：臨床精神薬理学

キーワード：うつ病 適正化 薬物療法 パロキセチン

1. 研究開始当初の背景

うつ病治療には抗うつ薬の投与が重要であるが、その効果は患者によってばらつきが大きく、ガイドラインに沿った治療を行っても十分な効果が得られないばかりか、難治化することがある。これまでの報告では、初期治療での寛解率は低いと報告されている。

2. 研究の目的

そこで本課題はうつ病の治療成功率を高めるため、患者の薬物血中濃度、遺伝的背景、人格特性、環境因子を解析し多次元モデルを構築することにより、抗うつ薬治療の反応性の予測を試みた。それにより、より適正な抗うつ薬の使用を目指した。

3. 研究の方法

3 - 1. 症例の収集・治療プロトコル

1) 未治療のまま当科を初診し、うつ病の診断となり書面で同意が得られた患者 120 例を収集する。

2) パロキセチンを投与し治療した。添付文書に則り増量し、副作用出現時には減量もしくは投与中止とした。調査対象の治療期間は 6 週間とした。

3 - 2. 臨床評価・検査

1) 治療開始時、開始後 1 週目、2 週目、4 週目、6 週目に MADRS により症状を評価した。

2) 副作用の評価として UKU 副作用評価スケールを用いた。本研究では 2 点を中等度の副作用とし投与量を減量し、3 点を重度の副作用とし中止とした。

3) 治療開始時、開始後 6 週目に TCI (Temperament Character Inventory) を施行し、性格傾向を評価した。

4) 各評価時に服用している抗うつ薬の血中濃度を、われわれが過去に行った研究と同様に HPLC にて測定した。

5) 治療期間のいずれかの時点で、遺伝子解析を行った。

4. 研究成果

第 1 報では、年齢、治療反応と処方変更のタイミングについて示唆にとむ知見について報告した。一般的には、うつ病治療においては抗うつ薬を十分量十分期間投薬することが望ましいとされている。一方で治療効果が見られない場合の処方変更についての指針は明確には定められていなかった。本研究では早期に反応が得られなかった群でも、55 歳以上をめでに晩期での治療効果が見られやすいということが明らかとなった。これにより、今後うつ病治療においては年齢を考慮しながら処方薬継続または変更を検討すべきという新たな知見が得られた。

第 2 報では、人格検査の一つである TCI に注目し、TCI の各領域得点とうつ病治療との関係をみた結果を報告した。これまでもうつ病治療と TCI についての報告は多数みられているが、本研究では、パロキセチンによるう

つ病治療非反応者においては治療後に SD (Self-Directedness) 得点が有意に上昇していることが明らかとなった。これにより、将来的な、特定の性格・人格傾向に応じた薬物治療選択を行うという方策についての一知見が得られた。

第 3 報では、うつ病治療反応を見る際に、一般的に治療重症度の指標として用いられる MADRS の下位項目に注目した。結果、初診時における reported sadness (RS) および concentration difficulties (C) の下位項目が最終的な治療反応に関連していることが明らかとなった。さらに、RS 得点においては最終治療反応を予測するカットオフ値についても報告した。これにより、パロキセチンを用いたうつ病患者の治療において、治療開始時点の症状から治療抵抗を予測し、他剤の使用や併用療法などの早期導入を検討すべき指標を生み出すことができた。

第 4 報では、既報にある、治療反応を予測しうる TCI の中の 7 項目において、何項目が該当すれば治療反応を予測するかについてさらに詳細に検討を行ったものを報告した。結果、4 項目をカットオフ値とすることがもっとも有益と考えられ、その旨報告した。

英文誌に投稿中の第 5 報では、うつ病患者の TCI における傾向とパロキセチン血中濃度-治療効果の関係について報告した。既報ですでに、特定の遺伝子型とパロキセチン-治療反応の関係について報告していたが、人格傾向でもパロキセチン血中濃度-治療効果の関係に違いがであることを検討したものである。結果、低 Novelty Seeking かつ高 Harm Avoidance 群をはじめ、特定の人格傾向を示す群ではパロキセチン-治療反応において負の相関がみられた。

また同様に投稿中の第 6 報では、既報の早期治療反応性からの治療反応予測といった試みを発展させ、初診時点の症状の傾向から治療反応を予測することを検討した。その結果、高 Apparent Sadness 得点群を始めとした、特定の症状傾向を示す群ではパロキセチン-治療反応の関係に負の相関がみられた。

これらの発表はいずれも高い評価を受け、出版された論文はおおく引用され始めている。いずれも実証ないし臨床応用しやすい指標であり、今後は確認的に臨床場面でこうした指標の有用性を実証していきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Items of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale Associated With Response to Paroxetine Treatment in Patients With Major Depressive Disorder. Tomita T, Sato Y, Nakagami T, Tsuchimine S, Kaneda A, Kaneko S, Nakamura K,

Yasui-Furukori N. Clinical neuropharmacology. 39(3): 135-9. 2016
査読あり
DOI: 10.1097/wnf.000000000000146

An attempt to construct a 7-item short version of the temperament and character inventory to predict the treatment response of patients with depression; a validation study. Tomita T, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Ishioka M, Sugawara N, Nakagami T, Nakamura K. BMC psychiatry. 16(1): 290. 2016
査読あり
DOI: 10.1186/s12888-016-0997-0

Effects of age on paroxetine efficacy in patients with major depressive disorder who do not exhibit an early response to treatment. Tomita T, Sato Y, Nakagami T, Tsuchimine S, Kaneda A, Kaneko S, Nakamura K, Yasui-Furukori N. Clinical neuropharmacology. 38(1): 6-10. 2015
査読あり
DOI: 10.1097/wnf.000000000000058

Changes in the Temperament and Character Inventory dimensions after paroxetine treatment in patients with major depressive disorder. Tomita T, Kaneda A, Nakagami T, Kaneko S, Yasui-Furukori N. Human psychopharmacology. 30(5): 334-40. 2015
査読あり
DOI: 10.1002/hup.2479

〔学会発表〕(計 10 件)

富田哲 うつ病患者における治療開始時の症状とパロキセチン血中濃度 - 治療効果の関係について 第 27 回日本臨床精神神経薬理学会 2017

富田哲 うつ病患者の Temperament and Character Inventory (TCI) における傾向とパロキセチン血中濃度 - 治療効果の関係について 第 27 回日本臨床精神神経薬理学会 2017

富田哲 An attempt to construct a 7-item short version of the Temperament and Character Inventory to predict the treatment response of patients with depression CINP 2016

富田哲 老年期うつ病に対する抗うつ薬治療：心理教育から 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 2016

富田哲 精神科治療の自己中断に影響す

る諸因子の検討 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 2016

富田哲 抗うつ薬を服用する患者への心理教育はいつ行うべきか 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 2016

富田哲 抗うつ薬服用患者のうつ病理解の実態と治療反応について；高齢者と若年者の比較 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 2016

富田哲 Receiver Operating Characteristic 曲線を用いたうつ病患者における向精神薬の認知機能への影響の検討 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 2015

富田哲 抗うつ薬服用中の患者のうつ病理解と重症度の関連について 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 2015

富田哲 うつ病治療反応予測のための Temperament and Character Inventory 簡略版作成の試み 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会 2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富田哲 (Tomita Tetsu)
弘前大学・医学研究科・助教
研究者番号：90736365

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()