

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08420

研究課題名(和文) 抗うつ薬増強療法応答性に関連する因子の探索

研究課題名(英文) Exploring factors that influence the response to antidepressant augmentation therapy

研究代表者

井上 和幸 (Inoue, Kazuyuki)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：90514589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：既存の抗うつ薬により治療効果を示さないうつ病患者には、気分安定薬や非定型抗精神病薬を併用した抗うつ薬増強療法が施行される。抗うつ薬増強療法の治療効果や副作用発現に関わる因子についての検討は、薬剤の組み合わせや服用量が患者個々で異なるため、ほとんど検討はされていなかった。本研究では増強療法を含めた抗うつ薬治療における治療効果や副作用の発現に関わる因子について検討した。本研究で得られた知見は、今後、抗うつ薬増強療法に関する更なる研究を遂行するにあたり、有益な情報となりえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、抗うつ薬増強療法を含めた抗うつ薬治療における効果、副作用発現、およびうつ症状に関わる因子について探索し、いくつかの可能性が示唆される因子を見いだした。本研究で得られた知見は、今後、抗うつ薬増強療法に関する更なる研究を遂行する上で、有益な情報を提供し、更に詳細な検討を行い、臨床現場に提供することで、難治性うつ病患者における抗うつ薬増強療法の個別化医療へ繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Patients with depression who do not exhibit a response to existing antidepressants require treatment with antidepressant augmentation therapy with a combination of mood stabilizers and/or atypical antipsychotics. Because of differences in drug combination and dosage among patients, the factors that influence the drug response and/or the occurrence of side effects in antidepressant augmentation therapy have hardly been studied. We examined factors influencing the drug response and occurrence of side effects in antidepressant treatment including augmentation therapy. The findings of this study can be useful for research on antidepressant augmentation therapy in the future.

研究分野：医療薬学

キーワード：うつ病 抗うつ薬 増強療法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

単極性うつ病や双極性障害(躁うつ病)などの気分障害患者は年々増加傾向にあり、大きな社会問題となっている。うつ病への薬物治療の効きやすさ(応答性)には個人差があり、その要因として、年齢や性別などの患者背景、遺伝的因子が挙げられる。うつ病の治療には、第一選択薬としてSSRI, SNRI, NaSSAの単剤による治療が選択されるが、抗うつ薬単剤による治療では、うつ病患者全体の約30~40%において十分な効果が得られないことが知られている。その場合、新たな選択肢として炭酸リチウムやドパミン系に作用する非定型抗精神薬(アリピプラゾール, オランザピン, クエチアピン)を上乗せして併用する抗うつ薬増強療法が行われるが、その有効率は炭酸リチウム併用、非定型抗精神薬併用の場合、それぞれ41.2%, 57.2%であり個人差が見られ、抗うつ薬増強療法を行っても効果が見られない患者が多く存在する。抗うつ薬増強療法では、患者個々で抗うつ薬、気分安定薬、非定型抗精神薬の組み合わせや用量が異なるため、治療効果に関わる因子についての報告は少なく、家族歴、重症度、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3遺伝子多型が抗うつ薬増強療法の治療効果と関連することを示唆した数報しかない。以上のことから、抗うつ薬増強療法の治療効果への影響因子が明らかとなり、臨床現場に提供することで、難治性うつ病患者における抗うつ薬増強療法の個別化医療への道が拓かれ、临床上、有益となると考えられる。

### 2. 研究の目的

既存のSSRI, SNRI, NaSSAなどの抗うつ薬により治療効果を示さない単極性うつ病患者には、新たな選択肢として気分安定薬や非定型抗精神薬を併用した抗うつ薬増強療法が施行される。抗うつ薬増強療法では、抗うつ薬や気分安定薬、非定型抗精神薬の組み合わせや用量が患者個々で異なるため、治療効果や副作用の発現に関わる因子についての報告は少ない。抗うつ薬治療の効果や副作用の発現には遺伝的因子による影響が示唆されていることから、本研究では、性別、年齢などの患者背景、および遺伝的因子の抗うつ薬増強療法を含めた抗うつ薬治療における効果、副作用発現に関わる因子について検討した。

### 3. 研究の方法

文章を用いて十分な説明をした後、同意が得られた患者163名を対象とした。対象患者の内訳は、抗うつ薬のみにより治療されている患者(抗うつ薬治療群)108名、抗うつ薬に加え、気分安定薬、または抗精神病薬の併用により治療されている患者(抗うつ薬増強療法群)55名であった。対象患者の口腔粘膜細胞、または末梢血液を採取し検体試料とした。検体試料からゲノムDNAを抽出した。併せて、検体採取時のうつ症状、副作用状況を質問票により聴取した。うつ症状は、アメリカ精神医学会精神障害の分類と診断の手引き 第5版(DSM-5)の単極性うつ病の診断に用いられる9つのうつ症状(1:不眠, 2:興味減退, 3:罪責感, 4:気力減退, 5:集中力減退, 6:食欲・体重変化, 7:精神運動性の焦燥・制止, 8:自殺念慮、自殺企図, 9:抑うつ気分)について頻度(0:なし, 1:週に1~2日, 2:週3~4日, 3:ほぼ毎日)を聴取し、各スコアを合計したものを使用した。副作用は、the Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale(LUNCERS)の41項目の中から、4項目(1:集中力低下, 2:めまい, 3:吐き気, 4:口渇)を選択し、発症頻度(0:なし, 1:週に1~2日, 2:週3~4日, 3:ほぼ毎日)について聴取した。抗うつ薬の治療効果は、うつ症状スコアの増加、または治療薬の変更(中止、追加)が生じた患者を非応答群と定義した。副作用発現の有無は、発症頻度のスコアで2以上が見られた患者を各副作用の発現群と定義した。抗うつ薬応答群と非応答群、副作用発現群と非発現

群のそれぞれ2群に分けて、患者背景、遺伝的因子、生体内バイオマーカーについて比較検討した。さらに、9つのうつ症状、およびうつ症状総スコアに関わる因子についても併せて検討した。患者により服用薬剤、服用量が異なるため、抗うつ薬、抗精神病薬については、それぞれの等価換算であるイミプラミン換算、クロルプロマジン換算により、各患者の薬剤の服用量から換算値を算出した。気分安定薬は、薬物血中濃度により評価した。遺伝的因子は、薬物動態に関わる代謝酵素、トランスポーターの他、うつ病脆弱性や抗うつ薬の作用機序に関わるモノアミントランスポーター、モノアミン受容体、脳由来神経栄養因子とその発現調節に関わる cAMP responsive element binding protein 1 (CREB1)、アレスチン (ARRB) などの遺伝子多型、生体内バイオマーカーとして酸化ストレスに関わるミトコンドリア DNA (mtDNA) コピー数、テロメア長を患者個々のゲノム DNA により測定した。

#### 4. 研究成果

本研究の遂行により、以下の知見が得られた。

##### (1) うつ症状に関わる因子

抗うつ薬治療群、抗うつ薬増強療法群、および両群を併せたうつ病患者全体において、9つのうつ症状、および総スコアに関わる因子について検討したところ、抗うつ薬増強療法群において、抑うつ気分とテロメア長が関連する可能性が示唆され、抑うつ気分の発現頻度の増加により、テロメア長が短くなる傾向が見られた。これまでの報告では、うつ病患者は健常人と比較して、テロメア長が短くなることが知られている。DSM-V では、9つのうつ症状のうち、抑うつ気分、または興味の減退のいずれか一つを有することがうつ病の診断ためには必須であるが、本研究により、テロメア長は抑うつ気分を把握するバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

##### (2) 治療効果に関わる因子

抗うつ薬治療群、抗うつ薬増強療法群において、うつ症状スコアの変化、および薬剤変更、追加により、非応答群と判別された患者は、抗うつ薬治療群 30 名、抗うつ薬増強療法群 3 名であった。治療効果に関わる因子について抗うつ薬治療群において検討したところ、非応答群では、*CREB1* rs4675690 遺伝子多型において T アレル頻度が高い傾向が見られた。これまで、白人では *CREB1* rs4675690 遺伝子多型において TT 型を持つ患者は CT 型や CC 型を持つ患者に比べ、抗うつ薬治療中の怒りの衝動が起こりやすく<sup>1)</sup>、また自殺傾向が高くなる<sup>2)</sup>ことが知られている。本研究により、*CREB1* rs4675690 遺伝子多型における T アレルが抗うつ薬への非応答に関わっている可能性が示唆された。抗うつ薬増強療法群では、非応答患者が 3 名であったため、詳細な検討はできなかった。

##### (3) 副作用に関わる因子

副作用が発現した患者は、抗うつ薬治療群 21 名、抗うつ薬増強療法群 38 名であり、抗うつ薬治療群に比べ、抗うつ薬増強療法群で副作用の発現頻度が高かった。集中力低下、めまい、吐き気、口渇の 4 つの副作用発現に関わる因子について検討したところ、抗うつ薬増強療法群においてセロトニン 2A 受容体 (*HTR2A*) rs6311 遺伝子多型の AA 型、およびアレスチン 2 (*ARRB2*) rs1045280 遺伝子多型の TT 型では、集中力が低下しやすい可能性が示唆された。これまで、白人では、抗うつ薬治療患者で *HTR2A* rs6311 遺伝子多型において A アレルの保持が集中力低下と関連するとの報告<sup>3)</sup>があり、本研究により、抗うつ薬増強療法群においても、*HT2A* rs6311 遺伝

子多型において AA 型が集中力低下に関わる因子となる可能性が示唆された。一方、*ARRB2* rs1045280 遺伝子多型については、抗うつ薬治療における副作用発現との関連についての報告がないことから、今後、詳細に検討する必要がある。

#### 引用文献

- 1) Perlis RH *et al.*, Clinical and genetic dissection of anger expression and CREB1 polymorphisms in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 62(5), 536-540 (2007).
- 2) Perlis RH *et al.*, Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR\*D study. *Arch Gen Psychiatry*, 64(6), 689-697 (2007).
- 3) Lenze EJ *et al.*, Escitalopram reduces attentional performance in anxious older adults with high-expression genetic variants at serotonin 2A and 1B receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16, 279-88 (2013).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大野智玖紗、井上和幸ほか
2. 発表標題 抗うつ薬維持服用量と アレスチン2遺伝子多型との関連
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 立石佳奈、井上和幸ほか
2. 発表標題 気分障害患者のうつ症状に関連する因子の検討
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上和幸ほか
2. 発表標題 うつ病治療薬の副作用発現に起因する因子の探索
3. 学会等名 静岡県立大学学術フォーラム（USフォーラム）2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上和幸ほか
2. 発表標題 うつ症状に関連する因子の探索
3. 学会等名 静岡県立大学学術フォーラム（USフォーラム）2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野寄浩平、井上和幸ほか
2. 発表標題 うつ病患者におけるうつ症状とテロメア長との関連
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上和幸ほか
2. 発表標題 抗精神病薬服用による錐体外路症状発症に関わる因子
3. 学会等名 静岡県立大学学術フォーラム (USフォーラム) 2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----