

平成21年5月18日現在

研究種目：基盤研究（C）  
研究期間：2007～2008  
課題番号：19591342  
研究課題名（和文） うつ病の薬物治療反応性及び難治化を予測する生物学的要因に関する薬理ゲノム研究  
研究課題名（英文） Pharmacogenomics of antidepressant response and adverse effects.

研究代表者  
鈴木 雄太郎（SUZUKI YUTARO）  
新潟大学・医歯学総合病院・講師  
研究者番号：60377158

## 研究成果の概要：

薬力学的・薬物動態学的情報を包括的・多変量的に解析する手法で、抗うつ薬の効果及び副作用の予測マーカーの確立を目指している。本研究期間では、うつ病の寛解と fluvoxamine 血中濃度およびその血中濃度と CYP2D6 遺伝子型との関係を明らかにした。これにより新規抗うつ薬の薬物血中濃度モニタリング（TDM）が確立される可能性が高まった。TDMによりプラセボ反応群を除外した精度の高い薬力学的研究も可能となる。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神薬理学

キーワード：うつ病、難治化、薬理遺伝学、ゲノム医学、抗うつ薬

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病の生涯有病率は約10%と非常に高く、うつ病が原因となる社会機能低下や自殺は重大な社会問題となっている。うつ病治療は抗うつ薬による薬物治療が主体であるが、臨床現場での薬物選択や各薬剤の使用法は医師個人の経験や勘を頼りにおこなわれており、その科学的根拠はほとんど得られていない。そのため、有効な治療効果を得るまでに長時間を要し、これがうつ病の難治化をもたらし、

社会機能低下の遷延や自殺率の増加につながっているという事実は無視できないものである。実際に、現在うつ病治療の中心となっている選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）によって治療を開始した場合、約50%の症例が寛解に至るが、残り半分の症例では効果が不十分のため他の抗うつ薬への変更を余儀なくされ、治療期間が数ヶ月以上に及ぶことになる。また、抗うつ薬治

療開始後1ヶ月までに約28%の患者が自己判断で内服を中止し、44%が3ヶ月以内に中止していたという報告や、自殺のリスクは抗うつ薬治療開始後、最初の1ヶ月以内、特に9日以内に増大するといった報告もあり、うつ病においては初期治療効果を最大化することが難治化を避けるために非常に重要であることが示唆されている。

一方、SSRI治療により30~40%の症例に吐気などの消化器症状が出現し、治療中断の最大の原因とされている上、これらの副作用のために、十分量まで抗うつ薬を増量できず、薬物治療効果を最大化できないといった問題がある。こうした治療不耐性の生物学的メカニズムの解明及び治療不耐症例の予測は、うつ病の初期治療効果を最大化するために必要不可欠である。

## 2. 研究の目的

本研究では、薬力学的・薬物動態学的情報を包括的・多変量的に解析するという薬理ゲノム学的手法により、抗うつ薬の効果及び副作用予測を可能とする生物学的マーカーの確立を目的としている。

## 3. 研究の方法

(1) 新潟大学医歯学総合病院精神科外来初診でうつ病と診断された症例は、以後全例、研究代表者である鈴木の外來で治療を行う。鈴木が本研究の内容を十分に説明し、書面で同意の得られた症例を対象とし、以下の方法でデータ収集を進める。

(2) 各症例の臨床効果の経時変化をHamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) でスコアをつけ評価し、抗うつ薬の増量・変更をプロトコルに沿って決定する。

(3) 遺伝子解析および薬物血中濃度測定を目的に対象症例に対して採血を行う。

(4) 高速液体クロマトグラフィーを使用してfluvoxamine、paroxetine、milnacipran血中濃度を測定する。

(5) TaqMan法によって各種セロトニン受容体、セロトニントランスポーター、ノルアドレナリントランスポーター、COMT、BDNF、シグマ1受容体、CYP2D6、P糖蛋白、UGT1A1、などの遺伝子上に位置する遺伝子多型のうち、機能に関係のある40箇所を同定する。

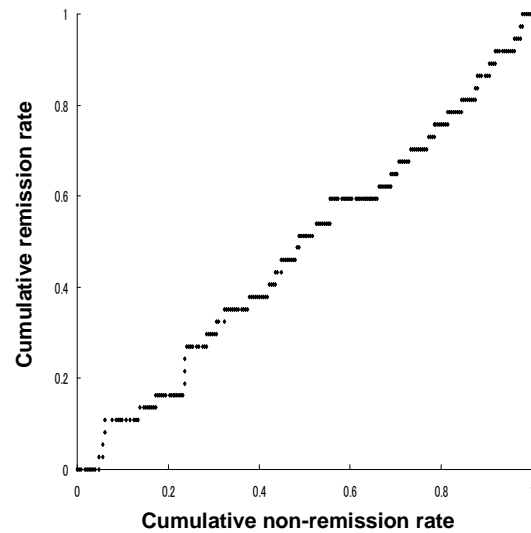
(6) 臨床情報、薬物動態学的・薬力学的ゲノム情報を対応させたデータベースを作成し、包括的・多変量的に解析する。

## 4. 研究成果

平成19年度は、fluvoxamine 血中濃度とうつ病の寛解との関係を検討した。

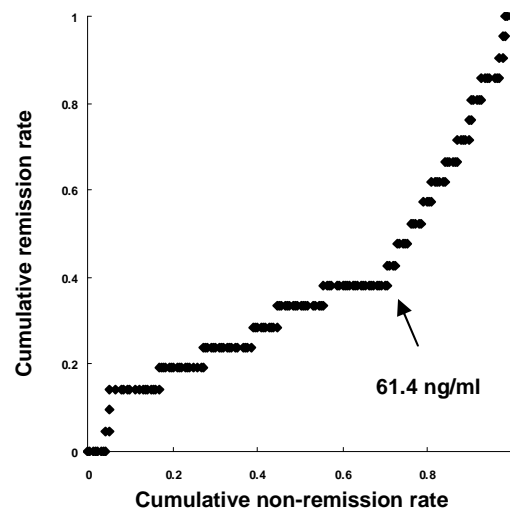
Fluvoxamineによる12週の治療プロトコルを完遂しかつ血中濃度データが得られたのは80症例であった。その80症例から得られた血中濃度と寛解・非寛解判定との関係を示す269データによりROC curveを作成したが、寛解を予測する有用な濃度は認められなかった。

全症例 (n = 80、269 データ) での ROC curve



一方、中・重症うつ病群 51 症例から得られた183データによりROC curveを作成したところ、61.4 ng/mlを越えると、寛解と非寛解の比が急激に上昇することが分かった。また、累積寛解率が80%となるのは147.7 ng/mlであった。

中・重症うつ病群 (n = 51、183 データ) での ROC curve



うつ病患者に対して、実際の臨床に即した

低用量からの用量漸増法により、fluvoxamine 血中濃度とうつ病の寛解との関係を検討した。その結果から、中等症以上のうつ病に対して fluvoxamine を用いて治療する場合、濃度を 61.4 ng/ml 以上にすることで、fluvoxamine の治療効果を引き出せると考えられた。軽症群を含んだ全体の ROC curve では、寛解を予測する有用な濃度は認めなかった。その理由として、軽症群ではプラセボ効果で寛解した症例が多数存在した可能性があると考えている。

平成 20 年度は、fluvoxamine 代謝と CYP2D6 遺伝子型との関係を検討した。Fluvoxamine 50、100、150、200 mg/day の 4 用量全てで治療を受けた喫煙 10 本/日以下の 23 名を対象とした。Fluvoxamine 50、100、150、200 mg/day における血中濃度の中央値は、それぞれ 15.5、48.1、84.3、117.5 ng/ml であり、fluvoxamine 用量が増加すると血中濃度は non-linear に増加した ( $P = 0.001$ , Friedman test)。更に 50 mg/day では、変異アレル 2 個群+1 個群は 0 個群に比べて有意に fluvoxamine 血中濃度が高いという結果であった(中央値 17.20 vs. 10.30 ng/ml,  $P = 0.044$ , Mann-Whitney test)。一方、100、150、200 mg/day では、CYP2D6 遺伝子型間で fluvoxamine 血中濃度に有意な違いを認めなかった。

最も低用量である 50 mg/day のみで CYP2D6 遺伝子型が fluvoxamine 血中濃度に有意な影響を与えていたことから、CYP2D6 は fluvoxamine 用量が増加するにつれて fluvoxamine 代謝への影響が減弱し、高用量では薬物トランスポーターなどの他の薬物動態学的因子の影響が強くなると考えている。

## 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 16 件)

- ① Suzuki Y, Watanabe J, Fukui N, Ozdemir V, Someya T: Hypoglycemia induced by second generation antipsychotic agents in non-diabetic schizophrenic patients. BMJ (in press). 査読有。
- ② Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Ono S, Inoue Y, Someya T: Dose-dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady-state fluvoxamine concentration. Ther Drug Monit 30(6): 705-708, 2008. 査読有。
- ③ Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T: Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: A receiver operating characteristics curve analysis in major depression. J Clin Psychopharmacol 28(3): 325-328, 2008. 査読有。
- ④ Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Inoue Y, Someya T: Dose-dependent effects of the 3435C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. Ther Drug Monit 29(2): 185-189, 2007. 査読有。
- ⑤ 渡邊純蔵, 染矢俊幸: うつ病や統合失調症患者では心血管死亡率は高いのですか? 肥満と糖尿病 8(1): 70-71, 2009. 査読無。
- ⑥ 常山暢人, 須貝拓朗, 染矢俊幸: SSRIs によりメタボリック症候群は引き起こされるか? 臨床精神薬理 12(1): 69-70, 2009. 査読無。
- ⑦ 福井直樹, 鈴木雄太郎, 小野信, 染矢俊幸: 寛解を目指したフルボキサミンによるうつ病治療. 最新精神医学 13(5): 429-433, 2008. 査読無。
- ⑧ 上馬場伸始, 福井直樹, 染矢俊幸: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) による sensory disturbances について教えてほしい. 臨床精神薬理 11(9): 1691-1692, 2008. 査読無。
- ⑨ 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: SSRI によって惹起される副作用の予測は可能か? 精神神経学雑誌 110(8): 645-651, 2008. 査読無。
- ⑩ 常山暢人, 福井直樹, 染矢俊幸: SSRIs による錐体外路症状の特徴とメカニズムについて教えてほしい. 臨床精神薬理 11(7): 1317-1318, 2008. 査読無。
- ⑪ 小野信, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: TDM や pharmacogenetics を活用したうつ病の寛解導入. 精神科治療学 23(3): 291-300, 2008. 査読無。
- ⑫ 熊田智, 福井直樹, 染矢俊幸: 抗うつ薬開始後早期の効果発現をプラセボ効果と言いきれるか? 臨床精神薬理 10(12): 2239-2240, 2007. 査読無。
- ⑬ 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: SSRI の副作用をどう予測するか? 臨床精神薬理 10(8): 1447-1454, 2007. 査読無。
- ⑭ 小野信, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬の治療反応性および副作用出現の予測に関する分子薬理遺伝学的研究. 脳と精神の医学 18(1): 27-33, 2007. 査読無。
- ⑮ 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: Ⅰ

ミプラミン換算 150mg 以上/日はすべての患者にとって「十分な投与量」ではない? 薬局 58(3): 425-430, 2007. 査読無.

- ⑬ 福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 薬物動態および薬力学(臨床効果, 副作用)の予測, オーダーメイド薬物治療. 月刊 Mebio 24(2): 108-117, 2007. 査読無.

[学会発表] (計7件)

- ① 鈴木雄太郎, 小野信, 福井直樹, 須貝拓朗, 澤村一司, 渡邊純蔵, 常山暢人, 染矢俊幸: 寛解を目指した fluvoxamine によるうつ病治療の最適化. <第5回うつ病学会 2008. 7. 25-26. 福岡>
- ② 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 澤村一司, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 井上義政, 染矢俊幸: シンポジウム: SSRI によって惹起される副作用の予測は可能か? <第104回日本精神神経学会 2008. 5. 29. 東京>
- ③ Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Sawamura K, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T: Tandem effects of cytochromeP4502D6 genotype and smoking on steady-state fluvoxamine concentration: a prospective dose-ranging study in Japanese psychiatric patients. <14th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2008. 4. 10. Busan>
- ④ Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Inoue Y, Someya T: Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine. <14th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2008. 4. 10. Busan>
- ⑤ Someya T: Symposium: Pharmacogenomics and customized therapies in psychiatry. <14th Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2008. 4. 10. Busan>
- ⑥ 小野信, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 澤村一司, 渡邊純蔵, 熊田智, 染矢俊幸: フルボキサミン治療反応性と治療開始時 HAM-D symptom cluster との関係についての検討. <第17回日本臨床精神神経薬理学会 2007. 10. 5. 大阪>
- ⑦ 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 澤村一司, 須貝拓朗, 小野信, 熊田智, 井上義政, 染矢俊幸: CYP2C19 遺伝子多型が定常状態 fluvoxamine 血中濃度に与

える影響. <第17回日本臨床精神神経薬理学会 2007. 10. 4. 大阪>

[図書] (計3件)

- ① 染矢俊幸: 医学書院, うつ病. 今日の診断指針第6版(金澤一郎, 永井良三編). (印刷中).
- ② 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸: 先端医学社, SSRI の薬物動態と代謝 -フルボキサミン, パロキセチンを中心に-. SSRI のすべて(小山司編). pp56-62. 2007.
- ③ 染矢俊幸: 医学書院, 抗うつ薬の副作用. 今日の治療指針 2007 年版(山口徹, 北原光夫, 福井次矢編). pp701-702. 2007.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鈴木 雄太郎 (SUZUKI YUTARO)  
新潟大学・医歯学総合病院・講師  
研究者番号: 60377158

### (2) 研究分担者

染矢 俊幸 (SOMEYA TOSHIYUKI)  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号: 50187902

澤村 一司 (SAWAMURA KAZUSHI)  
新潟大学・医歯学総合病院・助教  
研究者番号: 60444155