

機関番号：18001
研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007～2010
課題番号：19591366
研究課題名 (和文) 遺伝学および生物学的指標を用いたうつ病性障害の治療アルゴリズムの策定
研究課題名 (英文) Development of treatment algorithm for depressive disorders using genetic and biological markers
研究代表者
近藤 毅 (KONDO TSUYOSHI)
琉球大学・医学研究科・教授
研究者番号：40215455

研究成果の概要(和文)：

うつ病の治療反応に関与する遺伝・生物学的指標を検討した。循環気質は若年女性で有意に多く、抗うつ薬の躁転に注意を要する。アリピプラゾールはチトクローム P450 2D6 *10 遺伝子の保有数に依存した血漿濃度の上昇を認める。ラモトリギン強化療法は難治性うつ病の重症度を 41.9%減少し、社会機能を 30.3%増加させ、特に短周期で反復性の病態に奏効する。抗うつ薬治療下の 10 代患者の自殺関連事象のリスク継続群は、特徴的な背景因子(15 歳以上、女性、自殺関連事象の既往)と精神病理(アンヒドニア、焦燥感、絶望感、境界性人格障害、精神病症状)を有する。

研究成果の概要(英文)：

Genetic and biological markers to achieve efficient individualized pharmacotherapy of depressive disorders were investigated. Young females had higher scores in cyclothymic temperament, suggesting potential risk of antidepressant-induced mood switching in these subjects. Gene-dose effect of *10 allele of cytochrome P450 2D6 was apparent in the steady-state concentrations of aripiprazole. Lamotrigine augmentation in patients with treatment-resistant mood disorders resulted in reduced severity of depressive symptoms (-41.9%) and increased social functioning (+30.3%), showing better response especially in subjects with a shorter and frequent depressive episodes. Persisted suicide-related risks among teenagers under antidepressant therapy were closely associated with some clinical backgrounds (over 15 years of age, female and baseline self-destructive behaviors) and specific psychopathology (anhedonia, irritability, hopelessness, borderline personality disorder and psychotic features).

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：精神神経薬理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：うつ病性障害, 気質性格因子, 遺伝多型, 抗うつ薬, 気分安定薬, 自殺関連事象

1. 研究開始当初の背景

うつ病性障害は世界規模において人口の約5%を占める common disease であり、本邦においても1998年以來3万人を下らない自殺の主たる原因となっている。しかしながら、うつ病性障害の病因には生物学的背景のみならず個々のパーソナリティや社会状況の影響が密接に関与しており、その多様性と難治化が現状における問題点となっている。従来の操作的診断基準は症候学的観点および疾病経過に基礎を置くものであるが、うつ病性障害の各亜型においてその治療の選択や反応は個体間で異なっており、治療面での実用性を伴った分類とはいえない。このため、治療反応に影響する臨床背景や遺伝因子を含む生物学的指標を取り入れたうつ病性障害の再分類および治療アルゴリズムの策定が待望されている。

2. 研究の目的

うつ病性障害に対する効率的な個別化治療を行う上での遺伝学的および生物学的な客観的指標を提供し、最終的に治療論からみたうつ病性障害亜型の再分類に寄与することを目的とする。具体的には、病前気質/人格、病態学的因子や受容体遺伝子多型の治療予測指標としての応用可能性を検討する。

3. 研究の方法

本研究は、方法論的に以下の3点に集約される。

- (1) 未治療または治療中断のうつ病患者を対象に、抗うつ薬の治療反応への影響因子として、病前気質/人格、うつ病の病態および薬物動態・神経伝達受容体の遺伝的多型性との関連を検討する。
- (2) 双極性うつ病を含む難治性うつ病において頻用される気分安定薬の安全性および薬物相互作用の薬理学的機序を解明するとともに、複数の抗うつ薬治療に反応不良の治療抵抗性うつ病に対する気分安定薬の反応性に関する客観的指標を検討する。
- (3) 有害事象として抗うつ薬治療時に最も留意すべき自殺関連事象について、特にそのリスクが高いとされる若年層の抗うつ薬治療症例を対象として、治療前危険因子の検索を行うとともに治療中の自殺関連事象のリスク判別法を開発する。

4. 研究成果

- (1) 未治療・治療中断うつ病患者における抗うつ薬の治療反応性に関する客観的指標の検討
非臨床群 278 名に対して、気質上の soft bipolarity を客観的に抽出するうえで有用とされる Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire/Munich Personality Test (TEMPS-A/MPT)を用いた気質評価を行い、循環、焦燥、発揚、抑うつ、不安な

どの感情病性気質に、シゾイド、メランコリー親和型の病前気質を加えて、包括的に各気質の分布(平均+2標準偏差を超える逸脱例が各気質により1.8-6.1%の範囲で存在)や気質間の相関(循環、焦燥、抑うつ、シゾイドの4気質間に Spearman 順位相関係数 0.5 前後の密接な連関)を明らかにした(Koda & Kondo, Clinical Neuropsychopharmacology & Therapeutics, 2010)。さらに、気質に与える性差・年齢の影響を検討し、若年および女性には soft bipolarity の指標となる循環気質の頻度が有意に高いなど、健常群においても気質に与える性別・年齢の影響が少なくないことを示し、気質面では若年女性が抗うつ薬使用時の躁転リスクが相対的に高いことを示唆した。今後は、気分障害の臨床例における解析を行い、健常群との比較検討のみならず気分障害亜型間における気質分布の差異についても検討を行う予定である。

一方、未治療・中断例のうつ病患者は、研究機関が地域連携の中で二次医療の役割を主に担う点が影響し、目標症例の集積には達しなかったため、中間解析結果を報告するに留める。14例の未治療うつ病患者の臨床データが得られ、そのうち、4週間の抗うつ薬治療を完結した群は8例(57.1%)であった。治療完結群は脱落群と比較して、治療前の Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)得点に差はなかったが、気質性格因子の指標である Temperament and Character Inventory (TCI)の新奇性追及が低く、自己志向が高かった。また、治療脱落率は paroxetine (PAX:12例)が50%で mianserin (MIA:5例)の20%よりも高率であり、4週後の MADRS 改善率も PAX 群(39.9%±32.1%)が MIA 群(72.6±24.4%)よりも低かった。また、治療後の TCI 上の変化をみると、PAX 群では損害回避および持続の得点減少を認め、MIA 群では新奇性追求の減少と協調性の増加を特徴とした。Social-Adaptation Self-evaluation Scale (SASS)の改善は MIA 群が PAX 群よりも高かった。以上より、病前気質・性格で新奇性追及が高く、自己志向が低い例は治療から脱落しやすい傾向にあると考えられる。治療反応率は PAX よりも MIA で高く、MIA の方がより広い治療スペクトラムを有することが推定される。一方、両剤が治療後の気質性格因子や社会生活機能に与える影響は異なり、PAX は抗不安・強迫作用、MIA は静穏作用と社会機能改善効果から経過に影響を及ぼす可能性が示唆される。

受容体遺伝多型の臨床応用については、すでにサンプル蓄積のある統合失調症の患者を対象に抗精神病薬の治療反応性との関連を解析し、複数の遺伝多型の組み合わせが治療反応の予測精度向上に寄与する点について論文化し(Sakumoto et al, Psychiatry Clin Neurosci, 2007)、今後のうつ病患者への応用シミュレーションを行った。本研究では、dopamine 受容体遺

伝子多型とdopamine antagonistにおける抗精神病効果および錐体外路性副作用との関連を検討し、結果として、*TaqI A* および-141C *Ins/Del* などの dopamine D2 受容体遺伝子多型の組み合わせにより、治療用量における薬物反応は陽性的中率 78.3%、陰性的中率 85.7%をもって高い精度で治療効果の予測が可能であった。また、反応良好マーカーである *AI* 遺伝子(+)*/Del* 遺伝子(-)の組み合わせで偽陽性であった群においても錐体外路症状スコアが有意に高値であったことから、これらの遺伝子多型の組み合わせが、総じて dopamine antagonist への感受性の高さを予測する因子であることが判明した。以上より、中枢神経受容体遺伝子多型が少なくとも抗精神病薬の治療効果や副作用の予測に有用な指標となることが示唆され、しかも、複数の遺伝子多型の組み合わせがこれらの予測精度を高める可能性が考えられるため、同手法を用いたうつ病性障害の治療反応性の予測についても、その臨床応用可能性が十分期待される。

一方、FDA(米国食品医薬品局)において大うつ病の強化療法の治療薬として承認を受けている aripiprazole(ARI)に関して、ARI およびその活性代謝産物である dehydroaripiprazole (DARI)の定常状態血漿濃度と日本人を含むアジア人に高頻度で存在する cytochrome P450 (CYP) 2D6 の変異遺伝子である*10 アレルとの関連について、臨床薬理遺伝学的な検討を行った(Suzuki et al, Ther Drug Monit, 2011)。その結果、ARI の定常状態血漿濃度は*10 アレルの保有数に依存して有意に増加し、明らかな gene dose effect を認める一方で、DARI の定常状態血漿濃度には*10 アレルの影響はなかった。ARI の薬理学的活性の指標となる ARI および DARI の血漿濃度の総和も、*10 アレル保有者において非保有者よりも有意に高いことが判明した。*10 アレルは CYP2D6 活性を低下させる遺伝子変異として、日本人の半数近くにその保有者が存在することから、ARI のように CYP2D6 によって代謝される基質薬剤の薬物動態には大きな個体間変動がもたらされる可能性は高く、今後は CYP2D6 の genotyping が ARI の治療用量を設定するうえで重要な意義を有するであろうことが示唆された。

(2) 気分安定薬の安全性および薬物相互作用の薬理学的機序と治療抵抗性うつ病への応用性

気分障害の治療において valproate(VPA)は有用な気分安定薬として汎用されているが、挙児可能な女性へ投与を行う際には催奇性の問題が無視できない。このため、薬物動態上、吸収・分布が異なる VPA の従来剤および徐放剤について、それらの安全性を薬物動態・代謝動態学的観点から比較検討すべく、健常成人7名に対して両剤型の単回投与試験を行い、VPA およびその代謝産物の測定を行った(Nagai et

al, Ther Drug Monit, 2009)。その結果、徐放剤投与時には、従来剤と比較して、親薬剤である VPA の bioavailability はほぼ同等ではあるものの、VPA および本剤と同等に催奇性を有し、かつ、肝ミクロゾームにおける代謝を受けて生成される 2-propyl-4-pentenoic acid (4-en)のピーク血漿濃度は大幅に低下し、4-en 自体の生成も有意に減少した。一方、VPA は他の脂肪酸と同様にミトコンドリアにおいて β 酸化を受けるが、VPA の β 酸化代謝産物の薬物代謝動態学的パラメーターに関しては、両剤型の間に差異はなく、親薬剤の薬物動態とは無関係に緩徐な代謝動態を示した。これらの所見から、VPA 単回投与時において急激に高用量の VPA が負荷された場合、キャパシティが小さく代謝速度の遅い β 酸化による代謝処理は容易にその許容量を越えてしまい、VPA の代謝はミトコンドリアにおける β 酸化から一時的にミクロゾームにおける酸化過程へシフトすることが想定された。以上より、VPA の徐放剤への置換は、VPA 自体の急峻な血中濃度の上昇を抑制することにより親薬剤濃度の日内変動の安定化に寄与するとともに、毒性代謝産物である 4-en の生成も抑制するといった、薬物・代謝動態学的な変動をもたらすものと考えられ、催奇性の観点からも徐放剤が従来剤よりも安全であることが示唆された。

気分安定薬である carbamazepine (CBZ)は気分障害の躁および混合病相における有用性が指摘されているが、躁病相および大うつ病(強化療法)への有効性が FDA で承認されている aripiprazole (ARI)との同時併用機会は臨床で少なくないと考えられる。このため、両剤の薬物相互作用の実態が懸念される。そこで、18名の ARI 服用者において経過中 CBZ が併用された前後における ARI およびその活性代謝産物である dehydroaripiprazole (DARI)定常状態血漿濃度を定量し、それらの変動について検討した(Nakamura et al, Ther Drug Monit, 2009)。その結果、CBZ 併用後に ARI および DARI とも各々 64%、68%の血漿濃度の大幅な減少が認められた。このため、CBZ 併用時に ARI の臨床効果の減弱がみられる場合は、CBZ 併用時の ARI 投与量の再設定を考慮すべきと考えられる。

一方、研究機関の役割特性上、集積の多かった治療抵抗性の難治性気分障害の症例において、海外では双極性うつ病の適応を有する lamotrigine による強化療法を行った結果を論文発表した(Kagawa et al, Clinical Neuropsychopharmacology & Therapeutics, 2010)。複数の抗うつ薬および気分安定薬に治療抵抗性の既往を有する難治性うつ病 30 例に対し、前治療薬を固定し lamotrigine 強化療法(88.0±61.9 mg/day)を導入したところ、投与 8 週間後において、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)の平均スコアは 41.9%減少し、Global Assessment of Functioning (GAF)は 30.3%の増加を認め、最終的な寛解、反応良

好、部分反応、反応不良の比率は 13.3%、36.7%、23.3%、26.7%と良好な成績を得た。治療反応は気分障害の亜型診断(単極うつ病・双極うつ病・気分変調症)の影響を受けず、導入時のうつ病相が6ヶ月以内で過去の病相反復が3回以上の症例では有意に良好な反応が得られたことより、lamotrigine は極性に関係なく短周期で高頻度に病相を反復する気分障害に奏効すると考えられた。

(3) 思春期症例における抗うつ薬治療時の自殺関連事象のリスクの評価および予測

抗うつ薬治療時の自殺関連事象 (suicide-related events: SRE) に最も鋭敏な層と考えられる10代患者43例を対象に、治療前危険因子の同定とリスク判別法の妥当性を検討した(近藤, 日本小児心身医学雑誌, 2008)。治療前におけるSREは高頻度(27/43:62.7%)に認められ、SREのうち81.5%(22/27)が自傷または自殺企図といった自己破壊的な行動化を伴うものであった。しかし、抗うつ薬を含めた治療後3ヶ月後には、SREは62.7%から27.9%に減少した。SRE悪化は1例(2.3%)のみであり、抗うつ薬との因果関係はなく、病状悪化に伴ったものであった。また、治療後に2例が抗うつ薬により誘発されたhypomanic switchと思われるactivation syndromeを呈したが、SREの悪化には結びつかなかった。3ヶ月間の観察期間中においてもSREが継続した群では、特徴的な臨床背景因子(15歳以上、女性、病前の自殺関連事象の行動化)および精神病理学的性質(アンヒドニア、焦燥感、絶望感、境界性人格障害、精神病症状の合併)が有意に認められた。これらの治療前危険因子を基にリスク評価スコアを作成し、治療後の自殺関連事象の予測精度を検討したところ、感度91.6%、特異度93.5%、陽性的中率91.6%、陰性的中率96.6%および陽性尤度比14.2を以てSRE継続群とSRE消失群の識別が可能であり、思春期症例における抗うつ薬投与前のSREリスクを判定するうえで有用なスクリーニング法となる可能性が示唆された。また、SRE継続群においては、抗うつ薬投与量が多い一方、その薬物反応性は不良であり、気分安定薬または抗精神病薬の併用率も有意に高かった。これらは、SREリスクを高める危険因子としてはたらいたというよりは、病態自体の重症度を反映した多剤併用の結果であると考えられた。したがって、ハイリスク患者においては、抗うつ薬使用量が多くなるにもかかわらず、その治療反応性は不十分なものとなり、高投与量の抗うつ薬に突出した治療が必ずしも成功に結びつかず、衝動性を改善させる気分安定薬や抗精神病薬の併用に加えて、自殺衝動の緩和に特化した認知行動療法の施行、および家族療法を含めた環境調整を組み合わせた包括的対応が必要になると考えられた。

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12件)

- ① Sakumoto N, Kondo T, Mihara K, Suzuki A, Yasui-Furukori N. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms predict well the response to dopamine antagonists at therapeutic dosages in patients with schizophrenia. Psychiatry Clinical Neuroscience, 61, 174-180, 2007(査読有)。
- ② 近藤毅. 双極性障害の薬物療法 - 混合エピソードに対する薬物療法 - . 臨床精神薬理, 10, 2195-2201, 2007(査読無)。
- ③ 三原一雄, 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 近藤毅. 薬物相互作用. 臨床精神医学, 36, 48-53, 2007(査読無)。
- ④ 近藤毅. 薬理遺伝と相互作用の知識をどう使うか. 精神医学, 50, 422-430, 2008(査読無)。
- ⑤ Nagai G, Ono S, Yasui-Furukori N, Nakamura A, Mihara K, Kondo T. Formulations of valproate alter valproate metabolism: a single oral dose kinetic study. Therapeutic Drug Monitoring, 31, 592-596, 2009(査読有)。
- ⑥ Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Suzuki T, Kondo T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between carbamazepine and aripiprazole in patients with schizophrenia. Therapeutic Drug Monitoring, 31, 575-578, 2009(査読有)。
- ⑦ 近藤毅. 難治性うつ病への対応 - 診断と評価から治療を考える - . 臨床精神薬理, 12, 811-818, 2009(査読無)。
- ⑧ 近藤毅. 抗うつ薬治療中の思春期症例における自殺関連事象について. 日本小児心身医学雑誌, 18, 74-79, 2009(査読無)。
- ⑨ Koda M, Kondo T. TEMPS-A/MPT as a quick finder for individualized treatments, including those targeting soft bipolarity. Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics 1, 16-23, 2010(査読有)。
- ⑩ Kagawa S, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Mihara K, Kondo T. Lamotrigine augmentation for the treatment-resistant mood disorder. Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics 1, 35-42, 2010(査読有)。
- ⑪ 近藤毅. 気分障害に対する薬物療法 - うつ病性障害を中心に - . 精神神経学雑誌 112, 269-273, 2010(査読無)。
- ⑫ Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Nemoto K, Ohta I, Arakaki G, Uno T, Kondo T. Effects of CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma

concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole in Japanese patients with schizophrenia. Therapeutic Drug Monitorong 33, 21-24, 2011 (査読有).

[学会発表] (計 12 件)

- ① 中村明文, 永井五洋, 三原一雄, 鈴木毅, 近藤毅. Carbamazepine が aripiprazole とその活性代謝物 dehydroaripiprazole の血漿濃度に与える影響. 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会(東京). 2008.
- ② 永井五洋, 中村明文, 鈴木毅, 三原一雄, 近藤毅. アリピプラゾール上乗せ投与による薬剤性高プロラクチン血症の改善. 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会(東京). 2008.
- ③ 鈴木毅, 三原一雄, 永井五洋, 中村明文, 宇野司, 近藤毅. 日本人統合失調症患者において CYP2D6 遺伝型が aripiprazole と dehydroaripiprazole の定常状態血漿濃度に与える影響. 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会(東京). 2008.
- ④ 近藤毅. 抗うつ薬治療中の思春期症例における自殺関連事象について. 第26回日本小児心身医学会, 2008年10月17日, 沖縄.
- ⑤ 近藤毅. 気分障害に対する薬物療法 ーうつ病性障害を中心にー. 第 105 回日本精神神経学会(神戸). 2009.
- ⑥ Kagawa S, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Mihara K, Kondo T. Lamotrigine augmentation in the treatment of refractory depression. The 1st meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, November 13th 2009, Kyoto.
- ⑦ Suzuki T, Mihara K, Nagai G, Nakamura A, Nemoto K, Kagawa S, Uno T, Kondo T. Effects of CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole in Japanese patients schizophrenia. The 1st meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, November 13th 2009, Kyoto.
- ⑧ Nemoto, K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Mihara K, Kondo T. Effects of paroxetine on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole in schizophrenic patients. The 1st meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology. November 14th 2009, Kyoto.
- ⑨ 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅. 気質傾向と難治性うつ病におけるラモトリギン強化療法の治療反応性. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会(仙台). 2010.

- ⑩ 鈴木毅, 三原一雄, 永井五洋, 中村明文, 香川祥子, 根本健二, 宇野司, 近藤毅. Aripiprazole と dehydroaripiprazole の定常状態血漿濃度に及ぼす種々の要因の検討. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会(仙台). 2010.
- ⑪ 甲田宗良, 近藤毅. Soft bipolarity 検出に焦点を当てた気質評価に関する研究 一年齢・性差に焦点を当ててー. 第 30 回日本精神科診断学会(福岡). 2010.
- ⑫ 中村明文, 香川祥子, 仲本讓, 三原一雄, 近藤毅. 双極スペクトラム障害 (mixed depression) と診断することの意義. 第 30 回日本精神科診断学会(福岡). 2010.

[図書] (計 1 件)

- ① 近藤毅. 双極性障害の治療. 臨床精神薬理学テキスト 改訂第 2 版, (編集) 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会, pp331-339. 2008.

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)
なし

○取得状況(計 0 件)
なし

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

近藤毅 (KONDO TSUYOSHI)
国立大学法人琉球大学・医学部・教授
研究者番号:40215455

(2)研究分担者

三原一雄 (MIHARA KAZUO)
国立大学法人琉球大学・医学部・准教授
研究者番号:30302029

中村明文 (NAKAMURA AKIFUMI)
国立大学法人琉球大学・医学部附属病院・助教
研究者番号:40381222

(3)連携研究者

なし