

平成22年5月24日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790405
 研究課題名（和文）パロキセチンによる離脱症状発現の個人差に関する薬理遺伝学的研究
 研究課題名（英文）Pharmacogenetic research of individual differences in the occurrence of Paroxetine discontinuation syndrome.
 研究代表者
 村田 雄介（MURATA YUSUKE）
 福岡大学・薬学部・助教
 研究者番号：90461508

研究成果の概要（和文）：選択的セロトニン再取込阻害薬（SSRI）のパロキセチンは世界的にも優れた抗うつ薬だが、服用の急激な中断や服用量の減量によってめまいや吐き気といった多様な不快な症状（離脱症状）を起こすことがある。しかし離脱症状が起こるメカニズムや個人差を生じる要因については明らかではなく、本研究では薬理遺伝学の観点から検討を行った。その結果、「服薬の急激な中断」とセロトニン1A受容体遺伝子のC(-1019)G多型が、パロキセチンによる離脱症状発現の個人差に関与する可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), has now become the first-line treatment for depression and anxiety disorder. However, discontinuation syndrome following abrupt withdrawal or dose reduction of SSRIs has been recently documented. There are no studies with regard to assess the relation of SSRI discontinuation syndrome and gene polymorphisms. In this study, we investigated the effect of the serotonin-related genetic polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. In conclusion, the abrupt stoppage of medication is a major risk factor for the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. In addition, the C(-1019)G polymorphism of the 5-HT1A receptor gene may be related to the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：薬理遺伝学、臨床薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：選択的セロトニン再取込阻害薬、パロキセチン、大うつ病性障害、離脱症状、薬理遺伝学

1. 研究開始当初の背景

(1) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のパロキセチンは、極めて優れた臨床的有用性を示す。

抗うつ薬は心身医学、精神医学領域において、うつ病性障害をはじめとする多くの疾患に対して広く用いられている。本邦におけるうつ病性障害の生涯罹患率は約 15% と高く、多様なストレス負荷の大きい現代社会においては、誰もが罹患する可能性を有しており、抗うつ薬を服用する機会は多くなってきている。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のパロキセチンは、三環系抗うつ薬に比べ副作用が少なく、安全性・耐受性の高い薬物として開発された。欧米ではすでに、SSRI はうつ病治療の第一選択薬として中心的な役割を果たしており、さらにパニック障害、強迫性障害、社会恐怖、全般性不安障害などの不安障害にも有効性が示されている (Curr Med Res Opin., 2003) ことから、本邦においても第一選択薬となりつつある (Am J Psychiatry., 2000)。

(2) SSRI の急激な服用中断、あるいは服用量の減量によって発現することのある離脱症状は、臨床上大きな問題である。

しかしながら SSRI をはじめ抗うつ薬では、服用の急激な中断や服用量の減量によって、めまいや吐き気といった多様な不快な症状 (離脱症状) が発現することが報告されている。これらの症状は一般的に軽度かつ一時的であり、数日から数週間のうちに自然消失するものとされるが、社会活動に支障を来すほど不快であるとされる (J Psychiatry Neurosci., 2000)。

また一度離脱症状を経験した患者は「SSRI に依存性があるのではないかと誤解し、将来的な服薬コンプライアンスに悪影響を及ぼす可能性がある (Biol Psychiatry., 1997)」。離脱症状に関する医療者側の認識はいまだに薄く、新たな身体・精神疾患の発症や、原疾患の再燃・再発と誤認することが多い。そのため不要な検査や薬の追加が行われてしまい、医療者患者間の信頼関係にも悪影響を及ぼす可能性がある (J Psychopharmacol., 1998)。

(3) SSRI による離脱症状発現のメカニズムは解明されていない。

SSRI の中でもパロキセチンは、離脱症状の発現率が高いことが報告されている。その要因は、パロキセチンの薬力学的および薬物動態学的性質によるものと考えられている (J Clin Psychiatry., 1997)。

SSRI により、セロトニン神経の自己受容体の脱感作およびシナプス後受容体のダウンレギュレーションが起こる可能性や、服薬を中止または減量することでセロトニン濃度が急激に低下し、シナプスのセロトニン量が相対的な欠乏状態に陥るために離脱症状が発現すると考えられている (Hum Psychopharmacol., 1997) が、仮説の段階であり解明はされていない。

またコリン神経系の反跳性過活動や、半減期が短いことによる急激な血中濃度変化等の関与が述べられているが、いずれの可能性にしても詳細は不明である。

(4) SSRI による離脱症状発現の個人差と遺伝子多型との関連についての研究は行われていない。

離脱症状の発現には個人差があると考えられている (J Clin Psychiatry., 1997)。SSRI の主作用部位であるセロトニントランスポーター (5-HTT)、間接的な作用部位であるセロトニン受容体群 (HTR1A, HTR2A, HTR2C, HTR3A, HTR3B など) の遺伝子多型が、離脱症状発現の個人差の要因となっている可能性が示唆される。しかしながら、離脱症状とこれら遺伝子多型との関連についての報告はなく、本研究により明らかにする必要がある。

SSRI による離脱症状の中でも特に報告の多いめまいや嘔気は、動揺病の症状と重複する部分が多く見受けられる。SSRI の長期投与によってセロトニン 1A 受容体を脱感作させた動物が動揺病のモデルとして使われており、その症状がセロトニン 1A 受容体アゴニストによって抑制されるという研究結果 (Pharmacol Biochem Behav., 1989 ; Jpn J Pharmacol., 1994) から、SSRI による離脱症状発現と HTR1A 遺伝子多型との間には何らかの関係があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、①パロキセチンの主作用部位であるセロトニントランスポーター (5-HTT)、②間接的な作用部位であるセロトニン受容体のサブタイプ、③パロキセチンの主な薬物代謝酵素である CYP2D6、の遺伝子多型を解析し、パロキセチンによる離脱症状の発現との関

連について検討することで、パロキセチンによる離脱症状発現の個人差を、薬理遺伝学の観点から明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象症例

九州大学病院倫理委員会および福岡大学薬学部倫理委員会の承認後、九州大学病院心療内科外来および福岡大学健康管理センター診療所において、同一治療者からパロキセチンによる治療を受けた連続した111症例のうち、治療期間中にパロキセチンの服用中断または用量漸減が行われ、かつ自由意志に基づき文書による同意を得た連続した56例を対象とした。

(2) パロキセチンによる離脱症状発現の評価

離脱症状発現の評価には、Blackら(J Psychiatry Neurosci., 2000)の提案する問診項目を改変して作成した問診表を用いた。パロキセチンの急激な服用中断または用量の減量が行われた後、最初の外来受診日に直接問診を行ったほか、診療録による後方視的検討も加えて、最終的な離脱症状として評価した。

(3) パロキセチン血漿中濃度測定

パロキセチンを2週間以上服用し、パロキセチンの血漿中濃度が定常状態に達している症例を対象に、最終服薬から16±4時間後に採血を行う。血漿を分離して-80℃で凍結保存し、GC-MS法によりパロキセチン血漿中濃度を測定した。

(4) 遺伝子多型解析

末梢血白血球分画からQIAamp DNA Blood Kit (QIAGEN, Tokyo, JAPAN) を用いてゲノムDNAを抽出して、遺伝子多型解析に供した。

パロキセチンの主作用部位5-HTトランスポーター(5-HTT)、間接的作用部位5-HT受容体サブタイプ(HTR1A, HTR2A, HTR2C, HTR3A, HTR3B)、主代謝酵素CYP2D6の遺伝子多型のうち、日本人に頻度が高く重要なものを選出した。

[対象とした遺伝子多型]

- ・5-HTT: LPR (Linked-Polymorphism repeat)、VNTR (Variable number of tandem repeat)
- ・HTR1A: C(-1019)G (rs6295)、Gly272Asp (rs1800042)
- ・HTR2A: T102C (rs6313)、His452Tyr (rs6314)
- ・HTR2C: C-759T (rs3813929)、G-693C (rs518147)
- ・HTR3A: C-42T (rs1062613)
- ・HTR3B: -100_-102 AAG Ins/Del (rs35312182)、Tyr129Ser (rs1176744)

・CYP2D6: *1, *2, *5, *10

上記の遺伝子多型をPCR法、PCR-RFLP法およびPCR-SSCP法により解析した。

(5) データ解析

各症例の性別、年齢、体重等の人口統計学的データ、パロキセチン投与量や投与期間、併用薬等の臨床的データおよび各遺伝子多型のデータと、パロキセチンによる離脱症状発現との関連について適切な統計処理法を用いて検討した。

またパロキセチンの血漿中濃度をHPLC法により定量し、CYP2D6遺伝子多型および離脱症状の発現との関連について検討した。またパロキセチンによる離脱症状の発現に最も大きく関与するリスクファクターの検討のため、多重ロジスティック回帰分析を行った。

危険率 $P < 0.05$ を統計学的に有意とするが、遺伝子多型のデータの検討時のみBonferroni補正を行い、 $p < 0.05/12$ (解析した遺伝子多型の種類) $= 0.0042$ を統計学的に有意とした。

4. 研究成果

(1) パロキセチンの服用を急激に中断した症例では、服用量を漸減した症例に比べて、有意に離脱症状の発現率が高かった($p < 0.0001$)。

(2) パロキセチンによる離脱症状の発現と各種遺伝子多型との間に有意な相関は認められなかった。しかしHTR1A遺伝子のC(-1019)G多型(rs6295)のG/G遺伝子型において、離脱症状の発現率が減少する傾向にあることが示唆された($p = 0.0423$)。

(3) パロキセチン血漿中濃度と離脱症状の発現との間に有意な相関は認められなかった。

(4) 多重ロジスティック解析では、パロキセチンの急激な中断は漸減・減量に比べて、パロキセチンによる離脱症状発現のリスクを78.7倍に上昇させる可能性が示唆された。

これらの結果から、パロキセチンの急激な中断が離脱症状発現に関与する重要な因子であること、またHTR1A遺伝子のC(-1019)G多型が離脱症状発現に関与する可能性が示された。

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1件)

- ① Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, Haraguchi K, Ieiri I, Nishimura R, Koyama S, Mine K, Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and

serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. J Clin Psychopharmacol., 査読有、30(1), 2010, 11-17.

〔学会発表〕(計1件)

- ① 村田雄介、ゆっくりとした減量によりパロキセチンの離脱症状発現を予防できるか?、第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年会、2008年10月3日、東京・品川プリンスホテル

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村田 雄介 (MURATA YUSUKE)
福岡大学・薬学部・助教
研究者番号：90461508

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：