

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461763

研究課題名(和文) 児童・思春期ADHD治療薬誘発性QT延長症候群発症予測マーカーの探索

研究課題名(英文) Search for predictive markers of long QT syndrome induced by ADHD therapeutic agents in Children and Adolescents

研究代表者

須貝 拓朗 (Takuro, Sugai)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：40571914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：注意欠如・多動性障害の薬物治療を受けている児童の心臓突然死が注目を集め、原因として薬剤誘発性QT延長症候群の影響が想定されている。薬剤によるQT延長作用は個体間差が大きく、薬剤投与前にQT延長の発症を予測することができない。一方、薬剤誘発性QT延長症候群はQT延長に関わる遺伝子多型を有する個体で発症リスクが高まることが示唆され、近年のゲノムワイド関連解析研究により複数の一塩基多型(SNPs)が候補として挙げられている。本研究では、ADHD治療薬とQT延長関連遺伝子多型がQT間隔に与える影響について24時間ホルター心電図を用い検討をし、ADHD治療薬服用児の心血管イベントリスク評価法を確立する。

研究成果の概要(英文)：The sudden cardiac death of children undergoing drug therapy for attention / hyperactivity disorder attracts attention and the influence of drug induced long QT syndrome is assumed as a cause. The QT prolonging action by the drug has large differences among individuals and it is not possible to predict the onset of QT prolongation before drug administration. On the other hand, it is suggested that drug-induced long QT syndrome has an increased risk of onset in individuals with genetic polymorphisms related to QT prolongation, and several single nucleotide polymorphisms (SNPs) are proposed as candidates by genome-wide association study (GWAS) in recent years.

In this study, we investigate the effects of ADHD therapeutic drugs and QT prolonging gene polymorphisms on QT interval using a 24 - hour Holter electrocardiogram and establish an assessment method for cardiovascular event risk in children taking ADHD therapeutic drugs.

研究分野：児童思春期精神医学

キーワード：注意欠如・多動性障害 (ADHD) QT延長症候群 ゲノムワイド関連解析 (GWAS) アトモキセチン 24時間ホルター心電図

## 1. 研究開始当初の背景

精神科領域では、抗精神病薬による心電図 QT 延長と torsades de pointes はよく知られており (Karlsson J, *et al.* J Clin Psychiatry, 2009; Sharma ND, *et al.* Am J Cardiol, 1998) 我々の施設においても特に夜間に生じる心臓突然死に注目し抗精神病薬と QT 間隔延長の関連を検討してきた (Watanabe J, *et al.* J Clin Psychopharmacol, 2012)。最近、薬物治療を受けている ADHD 児の突然死が話題となり、塩酸メチルフェニデートやアトモキセチンなどの ADHD 薬が、抗精神病薬と同様に深刻な心血管イベントリスクと関連していることが示唆され (Jose MR, *et al.* CNS drugs, 2013) QT 間隔延長や致死性不整脈に関心が高まっている。

薬剤誘発性の torsades de pointes は、その 10~40%が、临床上は明らかとならない程度の先天性 QT 延長症候群の遺伝子変異を有する個体に生じると報告されている (Yang P, *et al.* Circulation, 2002; Itoh H, *et al.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009)。近年 GWAS によって、QT 延長に関与する複数の single nucleotide polymorphisms (SNPs) が候補に挙がり、これら SNPs のリスクアレルの保有数増加に伴い QT 間隔が延長することが示唆されている (Pfeufer A, *et al.* Nat Genet, 2009)。

したがって、torsades de pointes や心臓突然死発症の背景には、現在本邦で使用されている塩酸メチルフェニデートやアトモキセチンなどの ADHD 治療薬も関与しており、その発症リスクの大きさは、以前から知られている性別や血清電解質濃度だけでなく、個々の患者の遺伝子多型の影響を受けると考えられる。現在までに ADHD 治療薬と関連した QT 延長症候群に遺伝子多型が与える影響についての研究は報告がなく、上記関係が明らかになれば、ADHD 治療薬投与前に個々の患者における QT 延長リスクの評価が可能となり、リスクを考慮した薬剤選択が可能となる。

また、心電図 QT 間隔は未服薬の健常者においても性差や日内変動が存在し、夜間の QT 間隔は日中に比べ延長することが分かっている (図 1)。このことから薬剤誘発性の QT 延長も夜間に増大するもの推測されるため、QT 間隔に与える影響を日中に短時間の標準心電図検査のみのモニタリングで評価することは不十分である。この問題を解決するためには、24 時間 QT 間隔をモニタリングしたうえで影響しうる各要素との関連を詳細に検討する必要がある。

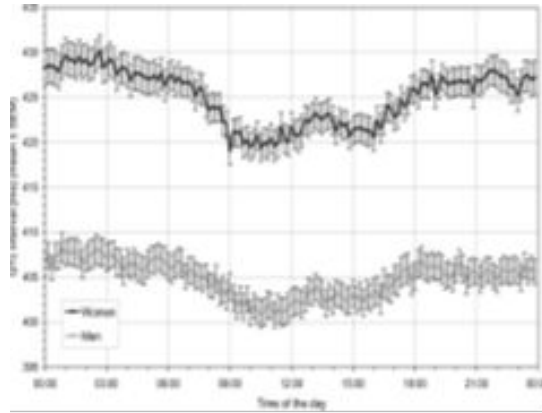


図 1. QT 間隔の日内変動および性差 (Smetana *et al.*, AmJ Physiol Heart Circ, 2001)

## 2. 研究の目的

近年、注意欠如・多動性障害 (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) の薬物治療を受けている児童の心臓突然死が注目を集め、その原因として薬剤誘発性 QT 延長症候群の影響が想定されている。薬剤による QT 延長作用は個体間差が大きく、薬剤投与前に QT 延長の発症を予測することができない。一方、薬剤誘発性 QT 延長症候群は QT 延長に関わる遺伝子多型を有する個体で発症リスクが高まることが示唆され、近年のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) 研究により複数の一塩基多型 (SNPs) が候補として挙げられている。

本研究では、ADHD 治療薬と QT 延長関連遺伝子多型が QT 間隔に与える影響について 24 時間ホルター心電図を用いて詳細に検討し、ADHD 治療薬服用児の心血管イベントリスク評価法を確立する。

本研究期間において未治療の ADHD 児 100 名に対し、治療開始前後に 24 時間ホルター心電図記録・解析を施行してデータを収集する。さらに遺伝子解析用の血液試料を採取し、GWAS により同定された 10 個の QT 延長関連 SNPs と QT 間隔との関係を解析する。各薬剤群 (塩酸メチルフェニデート、アトモキセチン) のデータを解析することにより、ADHD 治療薬の種類と用量、各 QT 延長関連遺伝子多型、年齢、性別と QT 間隔との関係を明らかにし、ADHD 治療薬服用児の心臓突然死の予防に役立てる。

## 3. 研究の方法

児童精神科専門医により、ADHD と診断された未治療患児 100 名を、50 名ずつ無作為に塩酸メチルフェニデート治療群とアトモ

キセチン治療群に割り付ける。薬物治療開始前後（12週間）で24時間ホルター心電図記録・解析を施行し、DNA解析用の血液を採取する。ホルター心電図データから、各個体の日中および夜間のQT間隔を同定する。また、血液サンプルからDNAを抽出し、GWASにより同定されている10個のQT延長関連SNPsを解析する。

24時間のQT間隔の推移、各QT延長関連遺伝子多型、薬剤の種類・用量、性別、年齢などを包括的に解析して、QT延長のリスク因子を抽出する。

以上から得られたADHD患児100名のホルター心電図データおよびDNA解析データを用いて、薬剤の種類・用量、性別、年齢などを考慮し、各個体における薬剤とQT間隔との関係を包括的に解析する。

具体的な研究の手順は以下のとおりである。

- 新潟大学医歯学総合病院を受診した18歳未満の未治療ADHD患児を対象に、研究代表者が本研究の内容を十分に説明し、書面で同意を得る。
- 人口統計学的データ、家族歴、既往歴、服薬歴などの臨床データを記入できるケースカードを作成する。
- 薬物（塩酸メチルフェニデートあるいはアトモキセチン）治療の開始前後（12週間）において24時間ホルター心電図検査を施行する。
- 対象者の背景を知らされていない測定者によってQT間隔を修正した後に解析する。
- 遺伝子解析用に採血を行い、標準的な方法によりDNAを抽出する。
- TaqMan法にて、GWASにより同定されたQT延長関連遺伝子多型（Pfeuffer et al., Nat Genet, 2009）をタイピングする。
- 24時間のQT間隔の推移、各QT延長関連遺伝子多型、薬剤の種類・用量、性別、年齢などを包括的に解析して、各因子がQT延長に与える影響の大きさを評価する。

#### 4. 研究成果

37名の6歳～17歳の小児ADHD患者にATXを投与し、投与前および投与後2週おきの臨床症状を家族評価のADHD評価尺度（ADHD-RS）にて評価し、ADHD-RS総得点が50%以上改善した例を反応例とした。ATXは0.5～0.8 mg/kgで開始し、1.8 mg/kgを上限として副作用がない限り2週毎に増量した。最終投与量で2週間経過した定常状態でのATX血中濃度を高精度液体クロマトグラフィ（HPLC）にて測定した。血液採取に際して

はトラフ値を取るため、最終内服後12時間を目安に採血を行った。HPLCには、SPD-10A紫外線吸光計測器（Shimadzu Corporation）、STR-ODS IIカラム（同）を用い、最低検出濃度は2.5 ng/ml、ATXの全校正曲線（21.9～1400 ng/ml）内で試験内および試験間変動は10%以内であった。統計にはSPSS 24（IBM）を用いた。

ADHD-RS総得点が50%以上の改善した8名の患者は高いアトモキセチン血中濃度（ $419.1 \pm 811.2$  ng/ml）を示し、非反応群は低い濃度（ $170.2 \pm 361.6$  ng/ml）を示したが有意差はなかった。極めて高い血中濃度を示した2例は、非反応であった初期投与量時でもかなり高い血中濃度であったことが予想され（測定された血中濃度を最終投与量で割り、初期投与量をかけて計算）、統計解析での第一種過誤を防ぐため、これら2例を高濃度での非反応例とみなした。年齢、性別、体重、治療前のADHD-RS得点、治療期間、ATX最終投与量に2群間で有意差はなかった。反応例6例のうち5例は初期投与量（ $0.89 \pm 0.38$  mg/kg）では非反応であったが用量をあげて（ $1.62 \pm 0.24$  mg/kg）反応群に転じていた。ATX血中濃度と累積反応・非反応率を示したROC曲線の偏向点で示された64.60 ng/mlでカイ二乗検定を行うと、この濃度以上で反応例が有意に多いことが示された（調整済み残差 = 2.3,  $p = 0.031$ ）。また最終的な非反応例31名中、21名が最終用量でも64.60 ng/ml以下であった。

定常状態トラフ値のatomoxetine血中濃度が64.60 ng/ml以下の低濃度に非反応例が多く、高濃度で反応例が多いことが示唆された。初期用量では非反応で増量により反応に転じた例がある一方、増量不十分で低濃度のまま非反応に終わった例も少なくないと考えた。これまでATX血中濃度と臨床効果について検討した研究では、両者の関係性は見出されておらず、本研究は初めてこの関係性を見出した研究である。また本研究の結果は、SSRIについて類似の方法で血中濃度と臨床効果の関係性を見出した研究や、ATXの用量と臨床効果の関係を検討した研究など、関連する先行研究と矛盾しない所見であった。

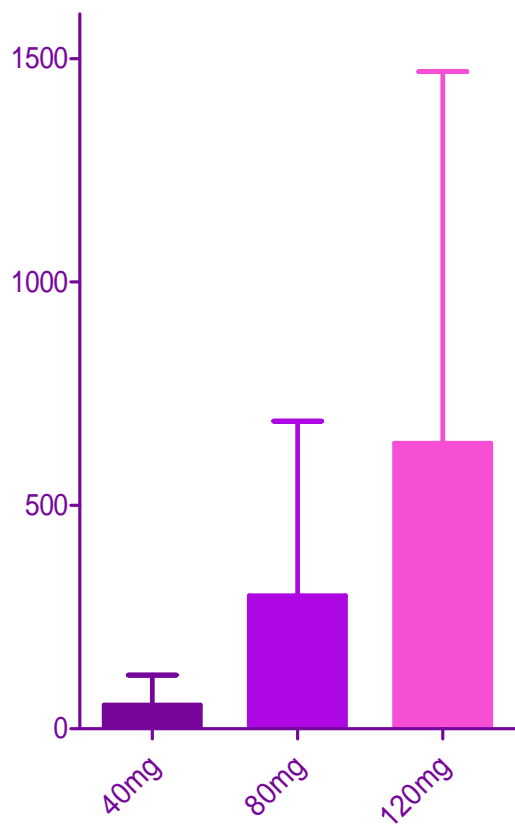


図2. アトモキセチン用量-血中濃度 (Sugimoto et al., 2016 : 縦軸は血中濃度 (ng/ml) 横軸は用量)

#### 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 15 件)

1. Watanabe J, Fukui N, Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Tajiri M, Someya T: Effect of GWAS-Identified Genetic Variants on Maximum QT Interval in Patients With Schizophrenia Receiving Antipsychotic Agents: A 24-Hour Holter ECG Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2017 Jun 5. doi: 10.1097/JCP.0000000000000724. [Epub ahead of print] (査読あり)
2. Suzuki Y, Tajiri M, Sugimoto A, Orime N, Hayashi T, Egawa J, Sugai T, Inoue Y, Someya T: Sex Differences in the Effect of Atomoxetine on the QT Interval in Adult Patients With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2017 Feb;37(1):27-31. doi: 10.1097/JCP.0000000000000630. (査

読あり)

3. Sugimoto A, Suzuki Y, Orime N, Hayashi T, Egawa J, Sugai T, Inoue Y, Someya T: Non-Linear Pharmacokinetics of Atomoxetine in Adult Japanese Patients With ADHD. *J Atten Disord.* 2016 (Epub ahead of print). (査読あり)
4. Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Minami Y, Okamoto K, Sagae T, Someya T: High Prevalence of Obesity, Hypertension, Hyperlipidemia, and Diabetes Mellitus in Japanese Outpatients with Schizophrenia: A Nationwide Survey. *PLoS One.* 2016 Nov 17;11(11):e0166429. doi: 10.1371/journal.pone.0166429. eCollection 2016. (査読あり)
5. Tsuneyama N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Saito M, Someya T: Effect of Serum Leptin on Weight Gain Induced by Olanzapine in Female Patients with Schizophrenia. *PLoS One.* 11(3):2016. (査読あり)
6. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Sugai T, Matsuda H, Suzuki Y, Minami Y, Ozeki Y, Okamoto K, Sagae T, Someya T: Attitudes toward metabolic adverse events among patients with schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 24(12):427-436, 2016. (査読あり)
7. Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Minami Y, Okamoto K, Sagae T, Someya T: Difference in prevalence of metabolic syndrome between Japanese outpatients and inpatients with schizophrenia: A nationwide survey. *Schizophr Res.* 171(1-3):68-73, 2016. (査読あり)
8. Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Minami Y, Okamoto K, Sagae T, Someya T: High prevalence of underweight and undernutrition in Japanese inpatients with schizophrenia: a nationwide survey. *BMJ Open.* 5(12): e008720. doi, 2015. (査読あり)
9. Ono S, Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T: GIPR Gene Polymorphism and Weight Gain in Patients With

- Schizophrenia Treated With Olanzapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 27(2):162-164, 2015. (査読あり)
10. Fukui N, Suzuki Y, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Someya T.: Promoter variation in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with remission of symptoms during fluvoxamine treatment for major depression. *Psychiatry Res.* 30;218(3):353-355, 2014. (査読あり)
  11. Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Saito M, Inoue Y, Someya T.: Effect of risperidone metabolism and P-glycoprotein gene polymorphism on QT interval in patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J.* 14(5):452-456, 2014. (査読あり)
  12. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Sugai T, Suzuki Y, Someya T.: Psychiatrists' attitudes toward metabolic adverse events in patients with schizophrenia. *PLoS One.* 23:9(1):e86826. doi, 2014. (査読あり)
  13. Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Saito M, Someya T.: Changes in PR and QTc intervals after switching from olanzapine to risperidone in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 68(5):353-356, 2014. (査読あり)
  14. Suzuki Y, Ono S, Tsuneyama N, Sawamura K, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Someya T.: Effects of olanzapine on the PR and QT intervals in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.*152(1):313-314, 2014. (査読あり)
  15. Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T.: High prevalence of underweight and undernutrition in Japanese inpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 68(1):78-82, 2014. (査読あり)

〔学会発表〕(計2件)

1. <29th European College of Neuropsychopharmacology Congress 2016.9.19. Vienna> Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H,

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Minami Y, Okamoto K, Sagae T, Someya T.: High prevalence of underweight and under-nutrition in Japanese inpatients with schizophrenia: A nationwide survey.

2. <第26回日本臨床精神神経薬理学会 2016.11.18. 大分> 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 山崎學, 下田和孝, 森隆夫, 尾関祐二, 松田ひろし, 岡本呉賦, 寒河江豊昭, 菅原典夫, 古郡規雄, 染矢俊幸: シンポジウム: 日本における統合失調症の外来・入院患者間での身体リスクの差異.

〔図書〕(計1件)

1. 須貝拓朗, 染矢俊幸: 糖尿病・メタボリックシンドロームと精神疾患. 糖尿病に合併する病態とその治療(加来浩平編). 医薬ジャーナル社, 大阪, (印刷中).

6. 研究組織

(1)研究代表者

須貝 拓朗 (Sugai Takuro)

新潟大学医歯学総合病院・講師

研究者番号: 40571914