

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860953

研究課題名(和文) 大うつ病性障害患者の予後改善のためのセカンドライン基準は何か？

研究課題名(英文) Prediction of response to antidepressant for patients with MDD

研究代表者

阿竹 聖和 (ATAKE, KIYOKAZU)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：80721761

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：PRADA 1stには81例がエントリーし、49例が解析対象となった。尚、PRADA 2ndについては、PRADA 1stで寛解を得られなかった症例が少なかったことや治療中断などで解析対象となる症例が少なく、統計学的検討が困難であった。PRADA 1stの結果を以下に示す。

(1)HAMD17得点が投与前の50%以上改善した者を反応群と定義したところ、49例のうち37例が反応群の定義を満たし、反応率は75.5%であった。(2)反応群と非反応群で治療8wでのBDNF値に有意な変化は認めなかった。(3)反応群は非反応群に比べて、8wのESC治療でHVA、MHPGが治療前よりも有意に減少していた。

研究成果の概要(英文)：Forty-nine of 81 patients have completed the study. Because there were a few patients who did not achieve the remission in PRADA 1st, it was impossible to analyse statistically in PRADA 2nd.

The main results of the study (PRADA 1st) were as follows. (1)Thirty-seven of 49 patients responded to escitalopram treatment by 8 weeks. (2)No significant difference was observed in the levels of serum BDNF among responders and non-responders before escitalopram administered. (3)There is no significant difference in the plasma HVA levels between responders and non-responders before medication. And escitalopram did not alter the plasma HVA levels in both group by 8 weeks. (4)The plasma MHPG levels in responders is higher than in non-responders before treatment began though 8 weeks treatment did not change plasma MHPG levels both in responders and non-responders.

The result suggests that the plasma levels of MHPG before starting escitalopram is a prediction marker for its clinical response.

研究分野：臨床精神薬理学

キーワード：うつ病 抗うつ薬 治療反応予測 RCT

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病患者の薬物療法には、第一選択薬として SSRI が用いられることが多いが、米国の大規模臨床試験 STAR\*D では SSRI であるシタロプラムの寛解率はわずか3割程度であった。さらに、様々な第二治療選択肢での寛解率も3割程度であり、第三治療戦略以降は反応率が1割程度と極端に低下したことが報告された。

つまり、うつ病の薬物治療においては、最初の抗うつ薬で寛解達成を目指すことはもちろんのこと、もし最初の一手で非寛解でも、次の一手で寛解を達成させることが予後を大きく変える分水嶺となることが考えられる。このセカンドラインの治療成功率を高めることは、うつ病の悪化・遷延による自殺率の改善や患者の QOL 損失の軽減、さらには、復職、復学、社会復帰の促進につながると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究（略称 PRADA 試験）は、日本人うつ病患者に対する第一選択抗うつ薬への治療反応性を予測する因子及び、第二選択抗うつ治療として、第一選択薬からの切り替え若しくは増強療法の効果反応予測因子について、多方面（患者背景、うつ病のサブタイプ、各種遺伝子多型、バイオマーカー、認知機能検査など）から検討することで、第二選択抗うつ治療まででいかに寛解率を高めることができるかを、無作為化比較対象試験で検討することを目的としている。

具体的には以下のことを明らかにする。

(1)うつ病患者に対する1stラインの薬物治療としてエスシタロプラムによる治療反応予測因子を探る (PRADA<sup>1st</sup>)

(2)SSRI 治療で寛解に至らなかった患者の、切り替え (Switching) もしくは増強療法 (augmentation) による治療反応予測及びその両者の判別因子を探る (PRADA<sup>2nd</sup>)

## 3. 研究の方法

PRADA<sup>1st</sup> では、エスシタロプラムによる治療を8週間行い、治療前と治療後のデータ（患者背景、うつ病のサブタイプ、各種遺伝子多型、バイオマーカー、認知機能検査など）を比較する。また、PRADA<sup>2nd</sup> では、1stラインの治療で非寛解であった患者を、別のクラスの抗うつ薬デュロキセチンに切り替える群 (switching) と主剤はそのままに非定型抗精神病薬アリピプラゾールによる増強療法を行う群 (augmentation) の2群に無作為に割り付け、各々8週間の治療での効果の差異について検討する。

## (1)対象

産業医科大学病院神経・精神科及び関連病院に外来通院もしくは入院中で以下の基準を満たしたものとする。

- ①精神障害の診断・統計マニュアル第4版改訂版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) の大うつ病性障害の診断基準を満たす者
- ②PRADA<sup>1st</sup> は抗うつ薬による治療未経験者、PRADA<sup>2nd</sup> は現在の病相が十分量の SSRI で4週間以上治療を行っても寛解に達していない者
- ③ハミルトンのうつ病評価尺度（以下 HAM-D）17項目14点以上の者
- ④18歳以上75歳未満、男女問わない。
- ⑤文書にて自由意思による同意が得られた者

## (2)方法

- ・上記対象患者に8週間のエスシタロプラムによる抗うつ治療を行う。
- ・エスシタロプラムの投与量は主治医の判断に任せた。
- ・治療開始前と開始後8週間時点で採血を行い、血漿中ノルアドレナリン代謝産物 MHPG(3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol)濃度、血漿中ドパミン代謝産物 HVA(homovanillic acid)濃度および血清中 BDNF(brain-derived neurotrophic factor)濃度を測定した。
- ・臨床評価にはハミルトンうつ病評価尺度17項目版 (HAMD17) を用い、エスシタロプラム投与8週後の HAMD17 得点が投与前の50%以上改善した者を反応群と定義した。
- ・反応群と非反応群でのエスシタロプラム治療前後の各バイオマーカーの差異について検討した。
- ・本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得ており、患者からは文書による同意を取得した。

## 4. 研究成果

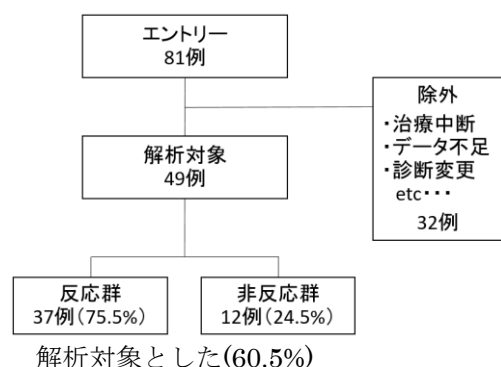
PRADA<sup>1st</sup> には、81例がエントリーされ、解析可能であった49症例について PRADA<sup>1st</sup> の結果として、途中経過を論文及び学会にて発表した。

PRADA<sup>2nd</sup> については、PRADA<sup>1st</sup> で寛解を得られなかった症例が少なかったことや治療中断などで解析対象となる症例が5症例しか集まらず、結果について統計学的に検討することが困難であった。

以下に PRADA<sup>1st</sup> の途中経過として、エスシタロプラムによる治療と血漿中 MHPG と HVA 濃度、血清中 BDNF 濃度との関連について検討した結果を示す。

<結果>

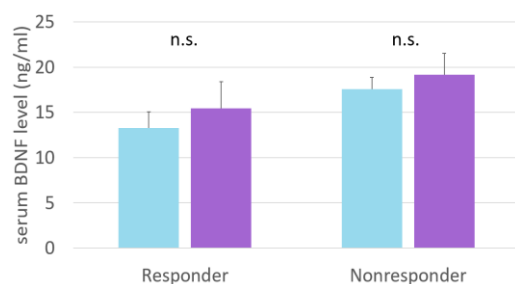
(1)81例がエントリーし、8週間のESC治療と研究プロトコルを完了した49例を



(2)49例のうち37例が反応群の定義を満たし、反応率は75.5%であった。

(3)反応群と非反応群で治療8wでのBDNF値に有意な変化は認めなかった。

図1. BDNFの推移



(4)反応群は非反応群に比べて、8wのESC治療でHVA、MHPGが治療前よりも有意に減少していた。

図2. HVAの推移

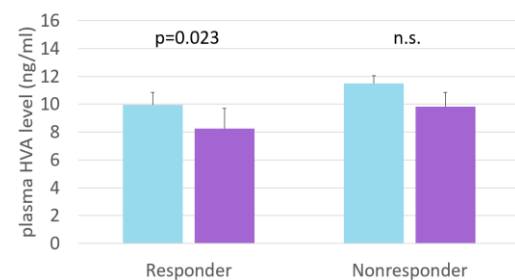
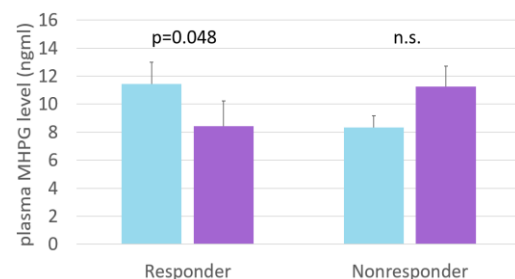


図3. MHPGの推移



<考察>

エスシタロプラム治療反応群は非反応群に比べて、8wの治療でMHPG値が治療前よりも有意に減少した。これは、パロキセチンやフルボキサミンを調べた我々の先行研究と同様で、エスシタロプラムを含めたSSRIが共通してノルアドレナリン神経系に影響を及ぼしている可能性を示唆する。しかし一方で、エスシタロプラム治療反応群は、HVA値についても治療前より有意な減少をもたらした。これは、我々の先行研究で、精神病性うつ病患者に対してリスペリドンを増強療法として使用した際の治療反応群で見られた変化と同様であった。エスシタロプラムの抗うつ効果は、ドパミン神経系への影響も関係しているかもしれない。エスシタロプラムは純粋なSSRIと言われているが、セロトニン神経はカテコールアミン神経とも複雑な相互作用があるために上記のような結果が得られたと考える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1件)

- ① Yamana M, Atake K, Katsuki A, Hori H, and Yoshimura R. Blood Biological Markers for Prediction of Escitalopram Response in Patients with Major Depressive Disorder: Preliminary Study. Journal of Depression & Anxiety. 5:222, 2016 査読有

[学会発表] (計 2件)

- ① Kiyokazu Atake, Masato Yamana, Ryohei Igata, Hikaru Hori, Asuka Katsuki, Yuki Konishi and Reiji Yoshimura. Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) can be a prediction marker of response to escitalopram treatment in Japanese major depressive disorder patients: Preliminary data. 29th European College of Neuropsychopharmacology Congress, Vienna, Austria, 2016.9.17~2016.9.20
- ② 阿竹 聖和、山名 正人、太田 圭祐、中根 真吾、別府 拓紀、富永 裕崇、井形 亮平、香月 あすか、堀 輝、吉村 玲児 日本人大うつ病性障害患者に対する escitalopram 投与による血中バイオマーカーの推移 第26回日本臨床精神神経薬理学会, ホルトホール大分(大分県大分市) 2016.11.17~2016.11.18

6. 研究組織

(1)研究代表者

阿竹 聖和 (ATAKE, Kiyokazu)  
産業医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80721761

(2)研究協力者

吉村 玲児 (YOSHIMURA,Reiji)

堀 輝 (HORI,Hikaru)

香月 あすか (KATSUKI,Asuka)

井形 亮平 (IGATA,Ryohei)

小西 勇輝 (KONISHI,Yuki)