

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18790837

研究課題名 (和文) 客観的指標に基づく効率的、個別的うつ病治療戦略の構築

研究課題名 (英文) The strategy for effective and individual treatment of depression based on the objective index.

研究代表者

植木 裕司 (UEKI HIROSHI)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：40336128

研究成果の概要：精神科疾患においては調査者に印象によって症状が捉えられることが多く、目に見える尺度が少なかった。そこで患者に痛みがなく、専門的知識を必要とせずに簡単に唾液を使いうつ病によって変化する脳内物質と抗うつ薬の体内濃度を測定することを可能とした。また、これら値が抗うつ薬の選択と治療効果の判定に有用であることの一部を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
H18 年度	1,700,000	0	1,700,000
H19 年度	500,000	0	500,000
H20 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	240,000	3,240,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：うつ病、薬物モニタリング、生物学的マーカー

1. 研究開始当初の背景

はじめに：現在わが国ではうつ状態に対して SSRI や SNRI が第一選択薬として使用されているが、治療に際してどちらを使用するか明確な指針はない。Shinkai らは治療前血中 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) 濃度が高い例は SSRI が奏効し、低い例では SNRI が奏効することを見出し、事前の薬物選択の可能性を示唆している。そこで、この可能性を検証するために、今回はうつ状態の症例の唾液中 MHPG 濃度を測定し、SSRI の治療反応性との関連を調べた。

2. 研究の目的

うつ病治療において客観的指標に基づき、個々の罹病者に最小限の時間で侵襲的な検

査を行わずに最も適切な抗うつ薬を選択できる方法を構築する。

個々の罹病者の抗うつ薬の治療反応性の違いノルアドレナリン (NA) の最終代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) の唾液中濃度を中枢 NA 神経の状態を反映する指標として利用し、投与を行う抗うつ薬を決定することができるようにする。

また、投与後も定期的に唾液をサンプルとして抗うつ薬の血中濃度を推定し、個々の罹病者の代謝傾向を把握し、十分な投与量の確保による見かけ上の難治症例の排除、加量による副作用の防止などをはかる

本申請期間においては唾液中 MHPG 濃度と SSRI、SNRI に対する治療反応性のデー

タを蓄積し、治療開始または変更前に、より効果のある抗うつ薬を選択できるようにする。

また、唾液中抗うつ薬濃度の測定できるようにし、血中濃度との相関を調べ、非侵襲的なモニタリング法を確立し、タイムリーに治療戦略を可能とする

3. 研究の方法

1) 唾液中 MHPG 濃度と抗うつ薬の治療反応性の相関

・対象

当科に受診したうつ状態（大うつ病 13 名、双極 II 型障害 3 名、うつ・不安を伴う適応障害 4 名、男性 9 名、女性 11 名）の症例に対しハミルトンうつ病尺度（HDS）を施行し 10 点以上で研究の参加に同意した 20 名を対象とした。

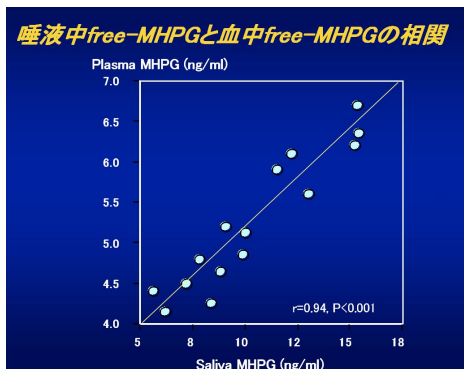
・薬物療法と測定点

SSRI・SNRI を投与前と 4 週間後に SALIVETTE (Sarstedt Numbrecht) にて唾液を採取し HDS を施行した。

・唾液中 MHPG 濃度の測定

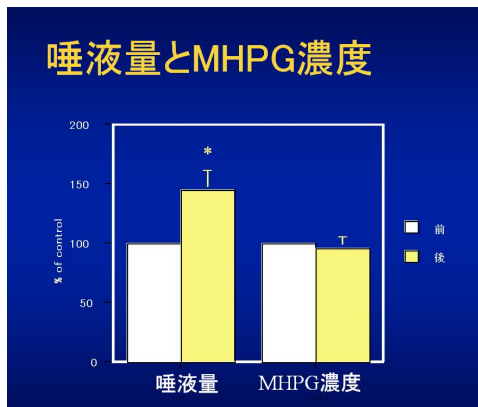
(ア) ガスクロマトグラフ質量分析計にて測定した (Yamada et al., 2000).

(イ) 血清 MHPG 濃度との相関

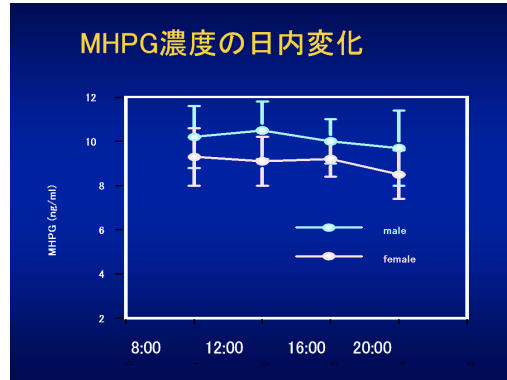


(Yajima et al., 2001)

(ウ) 唾液量による MHPG 濃度の影響



MHPG 濃度は唾液量による有意な影響を受けない



(エ) 唾液中 MHPG 濃度の日内変動

日内変動は有意でなく、測定時間は留意する必要はない (Yajima et al., 2001)

REFERENCES

YAJIMA, J. TSUDA, A., YAMADA, S., and T ANAKA, M (2001) Determination of saliva free-3-methoxy-4- hydroxyphenylglycol in normal volunteers using gas chromatography mass spectrometry. *Biogenic Amines*, 16, 2, 173-183

2) 唾液サンプルによる抗うつ薬の体内濃度の測定

① 唾液にパロキセチン濃度測定の妥当性

パロキセチン内服中の患者 19 名について任意の時点での唾液サンプルと血清サンプルによる薬剤濃度を液体高速クロマトグラフィー (HPLC) により測定し相関を検証した

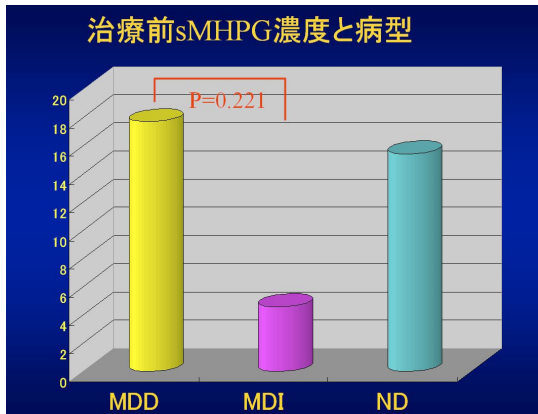
② 唾液サンプルによるパロキセチン濃度測定の臨床応用

末期腎不全患者における透析後のパロキセチン体内動態の変化

パロキセチン 20mg を定日内服中で午前中腎透析を行う患者 1 名について、腎透析前、直後、夕食後薬のパキシル内服直前、投与後、就眠前の 5 点にて唾液を採取し唾液中、パロキセチン濃度を測定した

4. 研究成果

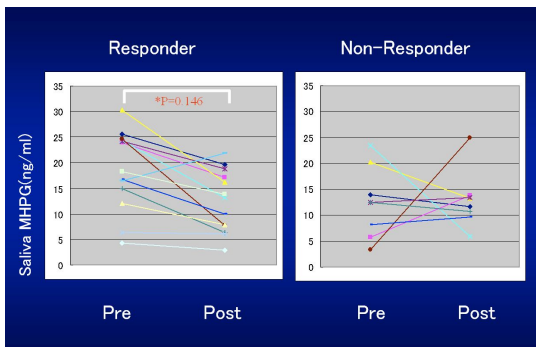
- ・ 結果
- ・ 1) 唾液中 MHPG 濃度と抗うつ薬の治療反応性の相関



病型別での治療前の唾液中 MHPG 濃度は大うつ病性障害 (MDD) が双極性障害 (MDI) 比べて有意ではなかったが高い傾向にあった。

	Responder	Non-Responder
MDD	13	3
MDI	0	2
ND	1	4

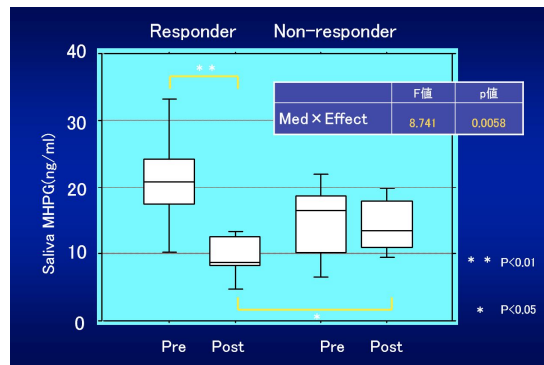
病型による反応率の違いでは、ハミルトンうつ病評価尺度が治療前に比べ 50%以上低下した Responder 群と改善が見られなかった Non-Responder 群は上記の結果となった。



投与前後での唾液中 MHPG 濃度の変化は Responder 群では有意ではないが低下傾向をしめしたが、Non-Responder 群は変化を示さなかった

	Responder	Non-Responder
SSRI	20.2 ± 6.8	12.2 ± 5.7
		*P=0.018
SNRI	6.4	11.8 ± 5.7

治療前の唾液中 MHPG 濃度の違いにより SSRI 反応性の有意な差が認められた



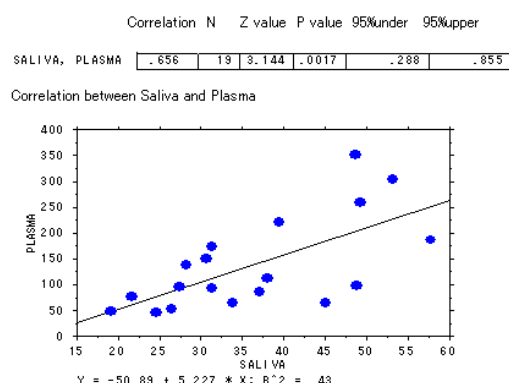
投与前後での唾液中 MHPG 濃度の変化と Responder 群と Non-Responder 群には交互作用が有意に認められた

まとめ

- 1、大うつ病性障害に比べ双極性障害では治療前の唾液中 MHPG 濃度が有意に低値であった。
- 2、大うつ病性障害に比べ双極性障害、適応障害の薬物反応性は低い傾向にあった。
- 3、抗うつ薬、特に SSRI に良好な反応を示した患者では唾液中 MHPG 濃度が高い傾向があり、治療とともに低下することが示唆された。
- 4、SSRI と SNRI との相違については症例数が不十分であり、判別ができなかった

2) 唾液サンプルによる抗うつ薬の体内濃度の測定

①唾液にパロキセチン濃度測定の妥当性



血清パロキセチン濃度と唾液中パロキセチン濃度は正の強い相関（相関係数 0.656、p 値 0.0017）が認められ、非侵襲的で簡便な体内濃度測定が可能となった

②唾液サンプルによるパロキセチン濃度測定の臨床応用

採取点	透析前	透析直後	内服前	内服後	就眠前
mg/dl	24.1	14.0	10.6	57.4	72.7

代謝障害の患者に見られる血中濃度のパターンを示し、透析後の減量の検討などが必要と思われた。唾液をサンプルとする場合は侵襲が少ないので本研究のように多ポイントでの採取ができる。また、患者本人や家族など非医療者にも採取でき、冷温保管をすれば保存も可能となるため、外来患者の自宅での体内動態のチェックなど多岐にわたる応用の可能性が認められた

<考察>

うつ病戦略の構築として、複数のバイオマーカーを組み合わせることによって、薬剤の決定から治療効果の判定までに渡り、個人の体質的な特徴、病型、症状にあったより個別的薬物療法と治療開始後の服薬状況の確認まで可能となることを目指した。さらにその生態サンプルに採取に痛みを伴わず、非医療者でも採取が可能で自宅等でも保存が可能な唾液とすることによって、更に多面的なアプローチを検討した。

結果として研究1)において唾液中 MHPG 濃度による抗うつ薬の反応性の違いの一部を示すことができ、治療開始時の抗うつ薬の決定の有用性をしめした。また研究2)におい

て、抗うつ薬パロキセチンの生体内濃度を唾液をサンプルとして測定することが可能となり、唾液の利便性を生かし、個人の体質の差異による薬物濃度の変化や服薬コンプライアンスの確認など臨床現場での利用例も示せた。今後は測定できる抗うつ薬を増やし更なる利便性を図りたい。

ただし、これら複数のバイオマーカーの組み合わせによるうつ病治療戦略の構築という本研究の要という部分は研究者のエフォート、マネジメント不足と唾液サンプル量の測定に必要とする量を一度に採取すること困難であったことが、データの蓄積、研究の進捗に影響し、結果を示せないまま、研究期間の終了となった。

今後は今回の結果により十分な可能性を示せたとと思われるので、研究体制の整備と唾液サンプルの精製、測定法の検討による必要唾液量の低減を行い、当初の目的である効果的、個別的うつ病治療戦略の構築を目指したい。

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2件)

①鶴田季典, 田代謙一郎, 楊春燕, 植木裕司, 山田茂人他 6 名 Paroxetine 治療中の外来うつ病患者の治療経過と唾液による薬物治療モニタリング、九州神経精神医学 54 巻 1 号 37-40、2008、査読あり

②Tosinori TSURURA, Chnyn YANG, Hiroshi UEKI, Shigeto YAMADA 他 7 名、Determination of Paroxetine in Human Saliva by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography with UV Detection、Japanese Journal of Neuropsychopharmacology、27 巻 1 号 9-12、2007、査読あり

[学会発表] (計4件)

①楊春燕、鶴田季典、植木裕司、山田茂人他 4 名、うつ病患者の唾液中 Fluboxamine 濃度測定の有用性と妥当性、第60回九州精神神経学会、2007. 11. 07、北九州

②植木裕司、李光英、松永みな子、山田茂人

他 5 名、うつ病患者の唾液中 MHPG 濃度
と SSRI に対する反応性、第 17 回日本
臨床精神神経薬理学会、2007.10.7、大阪

③鶴田季典、揚春燕、植木裕司、山田茂
人他 5 名、末期慢性腎不全患者に対する
透析後の Paroxetine 治療における唾液
TDM の有用性、第 17 回日本臨床精神神
経薬理学会、2007.10.7、大阪

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植木 裕司 (UEKI HIROSHI)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：40336128

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者