

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：18790847  
 研究課題名（和文） ゲノム薬理学的手法によるパニック障害治療における最適なパロキセチン血中濃度の探索  
 研究課題名（英文） Pharmacogenomic research for appropriate plasma levels of paroxetine for treatment for panic disorder  
 研究代表者 佐伯 吉規(SAEKI YOSHINORI)  
 獨協医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：20406177

## 研究成果の概要：

パニック障害患者を対象としてパロキセチンによる治療(2週間)を行い、パロキセチン血中濃度と初期治療反応性の関係について検討を行った。重回帰分析により治療反応性に影響を与えている因子の分析を行ったところ、症状改善率とパロキセチン血中濃度との間に有意な負の相関がみられた。甲状腺疾患においてパニック障害様症状がみられることから、甲状腺機能と治療反応性との関連について解析したところ、治療前血中 TSH 値が正常範囲内で高いと治療反応性が良いことが判明した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,100,000	0	1,100,000
2007年度	1,100,000	0	1,100,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	330,000	3,630,000

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： 遺伝子多型・ゲノム・薬物代謝

## 1. 研究開始当初の背景

今日まで、現在の我が国の生物学的精神医学研究は、そのほとんどが、病因・病態生理の解明をめざしたものであって、治療技術の改善や薬物治療の一定の指針を提供しようとしたものは極めて少ない。それらの研究でも多くは統合失調症、気分障害の研究が大半を占める現状である。一方、欧米ではこういった向精神薬の臨床薬理学的研究は1960年代から盛んに行われ、我が国のレベルは20年近く遅れているといっても過言ではな

い。これまでのパニック障害の分子生物学的研究は正常対照者とパニック障害患者との間で種々の変異遺伝子の頻度を比較するという研究は多いが、治療効果との関連の解析を試みたものは数少ない。特に治療に用いた薬物の血中濃度と臨床効果との関連をみたものはわずかにフルボキサミンの血中濃度と臨床効果との関連を解析した Sandmann らの報告 (Pharmacopsychiatry, 31:117-121, 1998) があるのみである。我々はパロキセチンの血中濃度と CYP2D6 遺伝子型との関係に関する

研究結果 (Ueda M, et al Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychopharmacology 30:486-491, 2006) を得ており、CYP2D6 遺伝子型がパロキセチン血中濃度の重要な決定因子であることが示唆されている。こういったパロキセチンの薬理遺伝学的知見をもとにおこなう本研究計画は実現可能性が極めて高い。また、パロキセチンの血中濃度とパニック障害患者における臨床効果・副作用との関係の解析を試みるきわめてユニークなものである。

## 2. 研究の目的

パニック障害の代表的治療薬であるパロキセチンの血中濃度、およびパロキセチン血中濃度の決定因子として重要な cytochromeP450(CYP)遺伝子多型とパニック障害の臨床症状の推移・各個体での副作用出現との関係を解析し、治療反応性や副作用出現の投与前予測をめざし、パロキセチンによるパニック障害のオーダーメイド (個別化) 治療の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) サンプル収集

獨協医科大学精神科に外来通院中でパロキセチンを内服しているパニック障害患者 (診断は DSM-IV-TR 診断基準に準拠) のうち本研究の趣旨・内容について説明の上、書面にて同意が得られた者の中から、①パロキセチンの定常状態血漿中濃度を得るために、投与量が固定され2週間以上経過している場合 ②他の併用薬によるパロキセチン血漿中濃度に対する影響を除くために、パロキセチン単剤で治療されている患者を対象とし、末梢血を採取する。平成18年度は40名のパニック障害患者からサンプルおよびデータを収集する。

### (2) パロキセチン血漿中濃度の測定および各遺伝子型の決定

得られた末梢血のうち、血漿成分を分離し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にてパロキセチン血漿中濃度を測定する。末梢血から DNA を抽出し、薬物代謝酵素の遺伝子多型としては、CYP2D6\*1(wild type)、CYP2D6\*10(C188→T, unstable enzyme)を mutation specific primer を用いた PCR 法にて検出し、CYP2D6\*3(A2637 deletion, frame shift)、CYP2D6\*4(G1934→A, splicing defect)を nested-PCR 法にて検出する。CYP2D6\*5(total gene deletion)を Long-PCR 法によって検出する。なお本研究は獨協医科大学倫理委員会の

承認を受けており、また文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行うこととする。

### (3) 臨床効果の判定

パニック患者における臨床効果を①パニック発作回数②パニック障害・広場恐怖症評価尺度(Panic and agoraphobia scale observer-rated)、③Manifest Anxiety Scale (MAS)、④Clinical Global Improvement(CGI)の得点の推移によって評価し、血漿中濃度と臨床効果との関連について検討する。また、これらの結果から、上記の各遺伝子の遺伝子型と臨床効果・副作用出現の関係について検討する。また、出現した副作用について出現時点、消失した時点、重症度、結果を記録・評価する。

## 4. 研究成果

平成18年度の研究結果としては、未治療のパニック障害患者21例を対象としてパロキセチンによる初期治療(2週間)を行い、パロキセチン血中濃度と初期治療反応性の関係について検討を行った。重回帰分析により治療反応性に影響を与えている因子の分析を行ったところ、症状改善率とパロキセチン血中濃度との間に有意な負の相関がみられた。本研究によりパロキセチンによるパニック障害の初期治療においてパロキセチン有効血中濃度に上限閾値が存在する可能性が示唆された。年齢、性別、体重、喫煙本数、常習飲酒、うつ病の合併、広場恐怖の有無、初診時パニック発作回数及び重症度、副作用などの各因子と症状改善率との間に有意な相関は認められなかった。CYP2D6 遺伝子多型とパロキセチン血中濃度との関連については、変異アリル数により3群に分け(変異アリル数=0,1,2)、検定を行ったが、3群間に有意差がみられなかった。しかし変異アリルを2個もつ群は他の群より単位体重あたりの血中濃度が高めであった。

平成19年度の研究結果としては、パニック障害患者を対象としてパロキセチンによる初期治療(10mg×2週間)を行い、パロキセチン血中濃度、セロトニン・トランスポータープロモーター領域(5-HTTLPR)遺伝子多型等の治療反応性に影響を与える因子について検討を行った。その結果、パロキセチン血中濃度、5-HTTLPR 遺伝子多型と症状改善率との間に有意な相関が認められた。2週間以内の治療初期においてパロキセチン血

中濃度高値と 5-HTTLPR 遺伝子多型 L 型は治療反応性を低下させる因子と考えられた。この結果は近年の脳 PET 研究や基礎実験によっても裏付けられている。また甲状腺疾患においてパニック障害様症状がみられることから、甲状腺機能と治療反応性との関連についても検討がなされ、治療前血中 TSH 値が正常範囲内で高いと治療反応性が良いという結果となった。

平成20年度はさらに症例の蓄積を重ね、治療開始4週後のデータを蓄積し、解析した結果、薬物治療開始4週後の臨床改善度に対してパロキセチン血中濃度は有意な影響を与える因子とはならないことが判明した。

## 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 11 件)

<英文原著>

1) Y Saeki, T Watanabe, M Ueda, A Saito, K Akiyama, Y Inoue, G Hirokane, S Morita, N Yamada, K Shimoda

Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder  
European Journal of Clinical Pharmacology  
Epub ahead of print(March 4, 2009) DOI  
10.1007/s00228-009-0633-8 (査読有)

<症例報告>

1) 渡邊 崇、上田幹人、鮎瀬 武、石黒 慎、佐伯吉規、下田和孝

パニック発作を呈した甲状腺機能低下症の1例

精神科治療学 23:1013-1017, 2008 (査読有)

<総説>

1) 佐伯吉規、下田和孝

抗真菌薬と向精神薬併用における注意点  
～抗真菌薬の cytochrome P450 阻害作用という観点から～

精神科治療学 (印刷中) (査読無)

2) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、下田和孝  
不安障害のオーダーメイド薬物療法の可能性 - パニック障害を中心に -

精神神経学雑誌 110:633-638, 2008 (査読無)

3) 佐伯吉規、濱口眞輔、下田和孝

修正電気けいれん療法

Mebio 24:39-50, 2007 (査読無)

4) 萩野谷 真人、佐伯吉規、下田和孝  
新しい抗うつ薬の薬理学

総合臨床 56:2758-2760, 2007 (査読無)

5) 佐伯吉規、下田和孝

がん患者の心理的ケア (サイコオンコロジー) について

獨協医学会雑誌 33:213-217, 2006 (査読無)

<その他>

1) 石黒 慎、佐伯吉規、渡邊 崇、下田和孝  
Quetiapine の離脱症候群について知りたい  
臨床精神薬理 11:669-670, 2008. (査読無)

2) 石黒 慎、佐伯吉規、森田幸代、下田和孝  
クロナゼパム投与中の患者が妊娠した。投与を中止すべきか?

臨床精神薬理 10(1):91-92, 2007 (査読無)

3) 石黒 慎、佐伯吉規、渡邊 崇、下田和孝  
大うつ病性障害に対してある SSRI が無効であった場合、他の新規抗うつ薬への切り替えは有効であるのか?

臨床精神薬理、10(8):1455-1456, 2007 (査読無)

4) 佐伯吉規、森田幸代、下田和孝

妊娠 8 ヶ月の妊婦。境界性人格障害にて外来通院中の患者。フルニトラゼパム 2mg、トリアゾラム 0.25mg を眠前投与している。出産にむけて中止あるいは変更した方がよいか?

臨床精神薬理 9(6):1185-1187, 2006 (査読無)

[学会発表] (計 18 件)

<国際学会発表> (計 18 件)

1) M. Ueda, T. Watanabe, Y. Saeki, S. Ishiguro, T. Ayugase, G. Hirokane, S. Morita, N. Yamada, K. Akiyama, Y. Toyohira, N. Yanagihara, K. Shimoda

Effects of CYP2D6 polymorphism on paroxetine concentration and inhibition of serotonin uptake in panic disorder patients treated with paroxetine.  
2008 International Conference on Pharmacogenomics. A Joint Conference with the 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pacific Rim Association of Clinical Pharmacogenetics, April 9-12, 2008, Busan, Korea

2) T. Watanabe, M. Ueda, T. Ayugase, S. Ishiguro,

Y. Saeki, K. Shimoda

A research of clinical factors which influence the initial therapeutic response of paroxetine in patients with panic disorder.

2008 International Conference on Pharmacogenomics. A Joint Conference with the 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pacific Rim Association of Clinical Pharmacogenetics, April 9-12, 2008, Busan, Korea

3) T Ayugase, S Ishiguro, T Watanabe, M Ueda, Y Saeki, G Hirokane, S Morita, N Yamada, K Akiyama, K Shimoda.

A research of clinical factors which influence the initial therapeutic response of paroxetine in patients with panic disorder.

21<sup>st</sup> annual meeting of European College of Neuropsychopharmacology, August 30-September 3, 2008, Barcelona, Spain

4) Y Saeki, T Watanabe, M Ueda, G Hirokane, S Morita, M Okawa, K Akiyama, K Shimoda

An investigation of clinical factors which influence the initial therapeutic effect of paroxetine in patients with panic disorder  
20<sup>th</sup> annual meeting of European College of Neuropsychopharmacology, October 13-17, 2007, Vienna, Austria

<シンポジウム>

1) K Shimoda, T Watanabe, M Ueda, Y Saeki, T Ayugase, S Ishiguro

Pharmacogenetics of psychotropics : the impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics of neuroleptics, tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors  
XIII Pacific Rim College of Psychiatrists, October 30-November 2, 2008, Tokyo, Japan

2) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、下田和孝  
-オーダーメイド精神科薬物療法をめざして-  
不安障害のオーダーメイド薬物療法の可能性 -パニック障害を中心に-  
第104回日本精神神経学会学術総会、2008年5月29日-31日、東京

<国内学会発表>

1) 上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、石黒 慎、鮎瀬 武、広兼元太、森田幸代、山田尚登、齊藤 淳、秋山一文、下田和孝

パニック障害患者のparoxetine治療におけるノンアドヒアランスとセロトニントランスポーター遺伝子多型について

第29回日本臨床薬理学会、2008年12月4日-6日、東京

2) 大栗有美子、佐伯吉規、石川里子、下田和孝

セルトラリン投与によりStevens-Johnson症候群が惹起された症例

第29回日本臨床薬理学会、2008年12月4日-6日、東京

3) 鮎瀬 武、石黒 慎、渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、廣兼元太、森田幸代、山田尚登、秋山一文、下田和孝

パニック障害患者のparoxetine(PAX)の初期治療反応性:PAX血中濃度、5HTTLPR遺伝子型、治療前血中TSH値の影響

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1日-3日、東京

4) 上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、廣兼元太、森田幸代、山田尚登、大川匡子、秋山一文、豊平由美子、柳原延章、下田和孝

Paroxetine血中濃度とserotonin transporter、noradrenaline transporter阻害効果の関係について

第28回日本臨床薬理学会、2007年11月28日-12月1日、宇都宮

5) 上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、廣兼元太、森田幸代、山田尚登、大川匡子、秋山一文、豊平由美子、柳原延章、下田和孝

Paroxetine血中濃度とserotonin transporter阻害の関係について

第17回日本臨床精神神経薬理学会、2007年10月3日-5日、大阪

6) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、下田和孝

パニック発作を呈した潜在性甲状腺機能低下症の1例

第3回栃木県・不安・抑うつフォーラム、2007年9月27日、小山

7) 佐伯吉規、上田幹人、渡邊 崇、秋山一文、下田和孝

Proxetine血中濃度の高値により意識障害を呈した乳がん全身転移患者の一例

第19回日本総合病院精神医学会、2006年12月1日-2日、宇都宮

8) 上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、廣兼元太、森田幸代、大川匡子、秋山一文、下田和孝

パロキセチン血中濃度、5HTT gene-linked polymorphism region(5HTTLPR)遺伝子型とパニック障害の初期治療反応性について  
第27回日本臨床薬理学会、2006年11月29日-12月1日、東京

9) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、秋山一文、下田和孝  
パニック障害に対するparoxetineの初期治療反応性に影響を与える因子の検討  
第55回栃木県精神医学会 2006年11月18日、宇都宮

10) 上田幹人、渡邊 崇、佐伯吉規、広兼元太、森田幸代、大川匡子、秋山一文、下田和孝  
パニック障害のパロキセチンによる治療反応性とパロキセチン血中濃度、5HTT gene-linked polymorphism region(5HTTLPR)遺伝子型との関連  
第16回日本臨床精神神経薬理学会、2006年10月25日-27日、北九州

11) 佐伯吉規、上田幹人、渡邊 崇、秋山一文、下田和孝  
paroxetine血中濃度の高値により意識障害を呈した悪性腫瘍末期患者の一例  
第16回日本臨床精神神経薬理学会、2006年10月25日-27日、北九州

12) 渡邊 崇、上田幹人、佐伯吉規、秋山一文、下田和孝  
パニック障害に対するパロキセチンの治療反応性に関する薬物動態学的及び薬理遺伝学的検討  
第54回栃木県精神医学会、2006年2月4日、宇都宮

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

佐伯 吉規(SAEKI YOSHINORI)  
獨協医科大学・医学部・講師  
研究者番号：20406177

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし