

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 18 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791149

研究課題名（和文） 抗うつ薬投与後の activation syndrome の遺伝子多型に関する研究

研究課題名（英文） The study of polymorphism of activation syndrome caused by antidepressant

研究代表者

原田 豪人（HARADA TSUYOTO）

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：80385400

研究成果の概要（和文）：

外来の初診患者で、大うつ病性障害などの症例に対し抗うつ薬の投与を行った。前方視的に抗うつ薬の投与後の 1 ヶ月以内の activation syndrome (AS) (不安、焦燥、パニック発作、不眠、苛々感、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁) の発現頻度を調査した。その結果 AS の発現頻度は 7.4% で第一親等の気分障害の遺伝負因および大うつ病性障害の診断において AS の発現頻度に統計学的有意差がみられた。また遺伝子多型解析のための静脈血採血を AS 発現群およびコントロール群に対して行った。

研究成果の概要（英文）：

We prospectively surveyed the cases of 282 patients who did not take any antidepressants for one month before visiting and were prescribed antidepressant during one month after initial visit. Patients were classified as developing AS if they experienced any symptom of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia, hypomania and mania during the first one month. Differences in demographic and clinical variables between patients with and without activation syndromes were compared by means of χ^2 analysis, t test and multiple logistic regression analysis. This study suggests that the incidence of AS was 7.4% and first-degree relatives of persons with mood disorder and diagnosis of MDD may be a clinical predictor of activation syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：精神薬理学、抗うつ薬、副作用、Activation syndrome、自殺

1. 研究開始当初の背景

米国において 2003 年 6 月に米国食品医薬品局が見解を発表し、18 歳未満の MDD の患者に対しては paroxetine を投与すべきではないと発表した。その根拠としてはこれらの患者では自殺念慮および自殺未遂の危険性が増加する可能性があること、抗うつ薬の服用後に、自殺および他害の危険性が高まる可能性が指摘されていることであった。また FDA としてはうつ病の悪化や自殺衝動の出現の前兆とは結論付けてはいないとしながらも、不安、焦燥等の症状は抗うつ薬治療を受けている小児および成人患者に報告されており、これらの症状の発現時にはうつ病や自殺関連事象の悪化の可能性があるので、症状が重篤、急性の発症、また元々の症状でないときは治療法の評価を行い、投薬は中止する必要があるかもしれないとした。2004 年 3 月には FDA が抗うつ薬の服用後にうつ病の悪化や自殺関連事象のリスクが高まる可能性があるため、注意すべき症状として不安、焦燥、パニック発作、不眠、苛々感、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁の 10 症状を挙げている。2004 年 10 月には抗うつ薬の服用により小児および青年の自殺念慮、自殺行動の危険性を増大させる可能性があるなどの旨を black-box warning として添付文書に記載するように製薬会社に指示しているわが国でも前述の欧米での規制の流れを受け、2003 年 8 月に paroxetine の 18 歳未満の MDD 患者への投与を禁忌とし、2004 年 5 月には fluvoxamine および milnacipran に対し 18 歳未満に患者に投与する際のリスクとベネフィットを考慮する旨を使用上の注意に記載することを指示した。2006 年 1 月には全ての SSRI、SNRI、TCA に対して 18 歳未満の患者に投与する際と同様の旨の使用上の注意への記載を指示した。また同月から paroxetine の 18 歳未満の MDD 患者への使用禁忌が警告に緩和されている。このように抗うつ薬の服薬後の自殺関連事象および activation syndrome (AS) が注目されていた。しかしその頻度、予測因子、および関連する遺伝子多型に関する研究報告はごく少数であった。

2. 研究の目的

うつ病、適応障害及び不安障害の患者を対象に抗うつ薬を含む 4 週間投与し、各々の評価尺度により投与後 4 週間以内の AS の発現の有無を確認する。前方視的に抗うつ薬の投与後の AS の発現頻度を調査し、AS の発現と性別、年齢、抗うつ薬の種類、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無、診断などとの関連性を統計学的な処理を行うことにより、AS の発現の予測因子を明らかにする。また AS の発現と遺伝子多型 (5HTTLPR、XBP1-116C/G 等)

の関連を検討し、AS の予測因子の抽出を目指した。

3. 研究の方法

(1) Open-label study

① 投与方法

1) Paroxetine は 10mg/日、Fluvoxamine は 50mg/日、Sertraline は 25mg/日、Milnacipran は 25mg/日、Duloxetine は 20mg/日、Escitalopram は 10mg/日から開始する。

2) 投与後 1 週間から病状に応じて抗うつ薬を漸増する。

② 投与期間

—4 週間

抗うつ薬以外の抗うつ効果に影響を与える薬剤の量は変更しないものとする。

③ AS の判定

—4 週間以内に判定

1) AS の症状は FDA の警告に記載されている不安、焦燥、パニック発作、不眠、苛々感、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁の 10 症状とする。

④ AS 発現の予測因子

AS の発現と性別、年齢、抗うつ薬の種類、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無、診断、精神科的遺伝負因などを調査する。

(2) 神経伝達物質受容体遺伝子多型と AS の発現との関連

① 遺伝子多型解析のための静脈血採血を AS の発現後に行う

② 解析対象

—5HTTLPR

—XBP1-116C/G

③ 遺伝子多型同定

末梢血からフェノール法を用いてゲノム DNA を分離する。多型の確認に関しては PCR 法 (polymerase chain reaction) および適当な制限酵素を用いて RFLP (Restriction fragment length polymorphism) にて分析する。

4. 研究成果

計 282 症例中の 12 例 (7.4%) の症例に AS が生じた。統計解析は、年齢には t 検定を、性別、薬剤のクラス、ベンゾジアゼピンの併用の有無、DSM-IV の診断 (大うつ病性障害、不安障害)、第一親等の気分障害の遺伝負因には χ^2 検定を行った。またそれぞれに対してロジスティック解析を行った。

Characteristic	Total n=282		Analysis		
	Mean	SD	t	df	p
Age (years)	44.5	17.8	2.00	280	0.057
	n	%	χ^2	df	p
Female gender	198	69.3	1.25	1	0.33
SSRI	198	69.3	1.25	1	0.33
Sertraline	97	34.5	0.01	1	1.00
Paroxetine	79	27.2	1.14	1	0.32
SNRI	13	4.6	0.00	1	1.00
TCA	55	20.7	3.14	1	0.09
Combined use of BZD	99	34.5	0.60	1	0.48
MDD	92	31.0	4.03	1	0.054
Anxiety disorder	59	20.3	0.80	1	0.40
Family history#	14	3.4	17.1	1	0.002

SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI=selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, TCA=tricyclic antidepressant, BZD=benzodiazepine, MDD=major depressive disorder. #First-degree relatives of persons with mood disorder

表1 t検定および χ^2 検定

χ^2 検定を行った結果、第一親等の気分障害の遺伝負因がASの発症に関して有意差を示し(p=0.002)、また大うつ病性障害のDSM-IV診断が有意な傾向(p=0.054)を示した。(表1)

その一方で他の年齢、性別、抗うつ薬のクラス、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無、不安障害のDSM-IV診断ではASの発現に統計学的有意差はみられなかった。

Variable	Beta	SE	p	Odds ratio	95.0%CI
Female gender	1.05	0.62	0.09	2.87	0.85-9.70
Age	-0.030	0.02	0.10	0.97	0.94-1.01
SSRI	-0.470	0.85	0.58	0.62	0.12-3.32
SNRI	-0.401	0.34	0.77	0.67	0.05-9.25
TCA	-1.411	0.40	0.32	0.25	0.02-3.82
Combined use of BZD	0.28	0.52	0.59	1.32	0.48-3.63
MDD	1.55	0.68	0.02	4.69	1.23-17.9
Anxiety disorder	1.06	0.75	0.13	3.00	0.72-12.2
Family history#	2.27	0.67	0.001	9.69	2.61-35.9

SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI=selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, TCA=tricyclic antidepressant, BZD=benzodiazepine, MDD=major depressive disorder. #First-degree relatives of persons with mood disorder

表2 ロジスティック解析

またロジスティック解析では大うつ病性障害のDSM-IV診断(p=0.02)と第一親等の気分障害の遺伝負因(p=0.001)がASの発現に関して統計学的有意差を示した。(表2)

その一方で他の年齢、性別、抗うつ薬のクラス、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無、不安障害のDSM-IV診断ではASの発現に統計学的有意差はみられなかった。

以上の結果より、第一親等の気分障害の遺伝負因と大うつ病性障害のDSM-IV診断がAS発現の予測因子となることが推測された。

DSM IV-TR diagnosis	n	%
Mood Disorders	140	49.6
Major Depressive Disorder	92	32.6
Depressive disorder not otherwise specified	44	15.6
Dysthymic disorder	4	1.4
Pain disorder	49	17.4
Panic disorder	32	11.3
Undifferentiated Somatoform disorder	13	4.6
Adjustment disorders	11	3.9
Social phobia	9	3.2
Anxiety disorder not otherwise specified	8	2.8
Obsessive-Compulsive disorder	5	1.8
Others	15	5.3

表3 282例の診断名

調査対象の全282例中の半分近くの140例(49.6%)が気分障害であった。その中でも大うつ病性障害の割合が高く、全体の32.6%であった。

また疼痛性障害の割合が17.4%と高かったが、これは当院で口腔顔面痛の専門外来を行っていることによるためと考えられた。口腔顔面痛の患者は高齢者が多いこともあり、このことよって今回の研究のASの発生頻度がやや低めに出た可能性もあると考えられた。

また今回の研究では双極性障害に抗うつ薬を投与した例は存在せず、このこともASの発生頻度が低く出た一因である可能性も考えられた。

Antidepressant	n	Activation	
		n	Incidence (%)
Sertraline	97	7	7.2
Paroxetine	79	8	10.1
Amitriptyline	44	0	0.0
Mirtazapine	13	1	7.7
Escitalopram	11	0	0.0
Fluvoxamine	11	2	18.2
Milnacipran	9	1	11.1
Nortriptyline	9	0	0.0
Duloxetine	4	0	0.0
Clomipramine	2	1	50.0
Trazodone	2	1	50.0
Sulpiride	1	0	100.0

表4 各抗うつ薬ごとのASの発生頻度

処方数としてはセルトラリンが多くその次がパロキセチンでやはりSSRIの処方の割合が高かった。(表4)

3番目に処方数が多いアミトリプチリンは前述のとおり、当院では口腔顔面痛の専門外来を行っており、口腔顔面痛の患者にほとんど使用されたものである。アミトリプチリンの処方例では44例中1例もASの発現はみられなかった。

またフルボキサミンは11例中2例にASの発現がみられており(18.2%)、発現頻度としては高いが、上述のとおり統計学的有意差は生じておらず、フルボキサミンの処方数自体が少なかったことに起因すると考えられる。

クロミプラミンとトラゾドンに関しても発症頻度が50%と高いが、これも症例が各々2例であり、処方数自体が少ないためと考えられた。

臨床医の実感としてはセルトラリンに比べるとパロキセチンのほうがASを起こしやすいという印象があるが、本研究の結果ではセルトラリンが7.2%でパロキセチンが10.1%であり、大きな差はみられなかった。これは本研究は前向きコホートであり介入的研究ではないため、若年者や不安が強い患者などのASを起こしそうな患者にはそもそもパロキセチンよりもより安全性が高そうなセルトラリンを選択したからということも考えられる。

対応	計	改善	不変	悪化	不明
中止	9	8	1
継続	6	3	1	...	2
変薬	3	2	1
他剤追加	1	1
減量	1	1
増量	1	...	1
Total	21	15	2	...	4

表5 ASの発現後の対応

表5にASの発現後の対応を示す。計21例中9例は使用薬剤を中止とした。その結果、ほとんどが改善しており、これらが実際に薬剤起因性の症状であった可能性が高い。

また使用薬剤を継続した6例に関しては、そのうち3例で改善をしており、これは薬剤の副作用というよりは、原疾患の症状としてASの症状がみられた可能性が高いといえよう。

このように実臨床においては抗うつ薬の使用後にAS様症状が出た場合に、抗うつ薬の副作用としてのASなのか、原疾患の一症状なのか判別が困難な場合も少なくない。

また遺伝子多型に関しては発現群12例とコントロール群60例の検体を集めており、今後順次解析を行う予定である。

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)

[学会発表] (計2件)

①原田豪人、稲田健、山田和男、坂元薫、石郷岡純 (A prospective study of activation syndrome induced by antidepressants), the 5th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2012. 3. 16、イスタンブール

②原田豪人、稲田健、山田和男、坂元薫、石郷岡純 (A prospective study of activation syndrome induced by antidepressants)、第10回 World Congress of Biological Psychiatry, 2011. 5. 30、プラハ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 豪人 (HARADA TSUYOTO)
東京女子医科大学・医学部・助教
研究者番号：80385400