

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 5 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460191

研究課題名(和文) うつ病治療薬の応答性・維持量における遺伝的因子の影響

研究課題名(英文) Influence of genetic polymorphisms on antidepressant response or maintenance dose in Japanese individuals with depression

研究代表者

井上 和幸 (INOUE, Kazuyuki)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：90514589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病と診断された患者を対象として抗うつ薬応答性、および維持服用量に影響する遺伝的因子について検討した。抗うつ薬応答性はうつ症状の増悪、もしくはコントロール不良に伴う薬物の中止により判定し、維持服用量はイミプラミン換算を用いて患者個々のイミプラミン換算値を算出した。抗うつ薬応答性に関しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)とCREB1 rs4675690遺伝子多型、維持服用量に関してはCREB1 rs4675690遺伝子多型、および併用されている睡眠薬・抗不安薬の服用量が影響因子として見出された。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to examine genetic polymorphisms associated with antidepressant response or maintenance dose setting for antidepressant therapy in Japanese individuals with depression. I assessed antidepressant response using antidepressant cessation by exacerbation or control of depressive symptoms. In addition, I calculated the maintenance dose using the imipramine equivalent scale. I found that the presence of CREB1 rs4675690 polymorphism may be associated with the response to selective serotonin-reuptake inhibitors; in addition, the concomitant diazepam equivalent dose and the presence of the CREB1 rs4675690 polymorphism were associated with antidepressant maintenance doses.

研究分野：薬理遺伝学

キーワード：抗うつ薬 維持量 うつ病 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

2008年の厚生労働省の調査では精神疾患患者は323万人に上り、自殺者は年間3万人を超え、その多くは何らかの精神疾患を抱えているとされている。うつ病は代表的な精神疾患の一つであり、うつ病治療薬の応答性(効きやすさ)には個人差があり、その一つの要因として遺伝的因子が知られている。治療薬応答性と関連が示唆されている因子としては、薬物の作用部位、薬物代謝酵素、シナプス可塑性や脳への移行性に関わるタンパクが挙げられる。うつ病の治療には、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)やSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)が第1選択薬として用いられる。これまでの研究代表者による検討では、SSRIであるフルボキサミンとSNRIであるミルナシプランの治療薬応答性には、それぞれの作用部位であるセロトニントランスポーター(5HTT)^①とノルアドレナリントランスポーター(NAT)^②の遺伝子多型が関連していることを見出した。しかしながら、現状のうつ病の薬物治療において抗うつ薬単剤により症状がコントロールされているのは、全体の74%であり、残りは2剤以上の抗うつ薬で治療されている^③。加えて、うつ病患者では、抗うつ薬の他に、抗不安薬や睡眠薬が併用され、その割合は、実に全体の73%と非常に多い^④。これら抗不安薬や睡眠薬もうつ症状の改善に寄与することから、実臨床に沿ったエビデンスを得るためには、抗不安薬や睡眠薬による影響も併せて検討する必要がある。さらに、治療薬に応答性を示す患者においても、その維持期の服用量(維持量)は患者個々で異なることが知られている。図1に示すように、うつ病の治療期間は主に1)急性期(6-12週間:治療してから症状が改善し安定するまで)、2)継続期(4-9か月:寛解状態が安定して続き、回復するまで)、3)維持期(6か月以上:うつ病の再発を予防するため服用を継続)に分けられる。

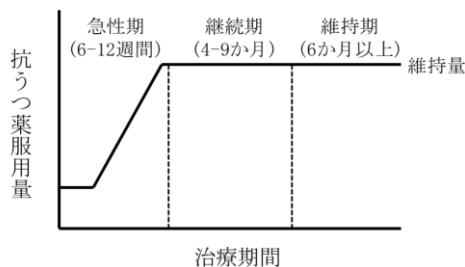


図1 うつ病治療における抗うつ薬服用量継続的变化

抗うつ薬の服用量は、初期を少量より開始し、効果が得られる維持量まで十分に増量し、十分な期間服用することが重要であり、この維持期の服用量や期間が十分でないと、再発しやすくなる。しかしながら、これまで維持服用量に影響する因子についての検討はほと

んどなされていなかった。

2. 研究の目的

本研究はうつ病治療薬の応答性や維持量に関わる遺伝的因子の探索を行い、臨床応用可能な遺伝的マーカーを臨床に提供することを目的としている。抗うつ薬に応答性を示す患者においても、維持期の服用量(維持量)には個人差があることが知られているが、維持量と遺伝的因子との関連についての検討はほとんどなされていない。また、うつ病患者は主に抗うつ薬単剤により治療を受けるが、その多くは抗不安薬や睡眠薬を併用しており、抗不安薬や睡眠薬によるうつ症状改善への影響も含めて考慮する必要がある。そこで本研究では、うつ病治療薬の応答性や維持量と遺伝的因子との関連について抗不安薬や睡眠薬を含めて検討した。

3. 研究の方法

(1) 検体の収集

アメリカ精神医学会「精神障害の診断と統計マニュアル第4版改訂版(DSM-IV TR)」に基づき、うつ病と診断され、SSRI, SNRIにより抗うつ薬治療を受けていた患者を対象とした。文章による同意が得られた患者82名の口腔粘膜細胞より、ゲノムDNAを抽出し、以下に示すタンパクの遺伝子多型について解析を行った。なお、本研究は静岡県立総合病院の倫理委員会にて審議され、承認を得て実施した。

- ① 抗うつ薬の作用部位に関わるもの
セロトニントランスポーター(5HTT)、
ノルアドレナリントランスポーター(NAT)
- ② 薬物の代謝に関わるもの
チトクローム P450 (CYP2C19, CYP2D6)
- ③ シナプス可塑性や神経伝達物質放出に関わるもの
脳由来神経栄養因子 (BDNF)
cAMP responsive element binding protein 1 (CREB1)
- ④ 脳内移行、神経伝達物質輸送に関わるもの
ABCトランスポーター (ABCB1)
SLCトランスポーター(SLC22A3, SLC18A2)

各タンパクの遺伝子多型解析は、ゲノムDNAを用いて、変異を含む領域をポリメラーゼ連鎖反応(PCR)にて増幅した後、ダイレクトシーケンシング法、制限酵素を利用したPCR-制限酵素断片長多型(PCR-RFLP)、アレル特異的PCR法などにより解析した。

(2) 治療薬の応答性の評価

治療薬応答性の評価はDSM-IV TRのうつ病診断基準を基にした評価表SIGECAPS(図2)の総計の増加、もしくはコントロール不良に伴う治療薬の中止により判定した。

図2 SIGECAPSMによるスコア表

S	不眠	3：ほぼ毎日、 2：1週間で3～4日、 1：1週間で1～2日
I	興味の減退	
G	罪責感	
E	気力の減退	
C	集中力の減退	
A	食欲減退、体重減少	
P	精神運動性の焦燥・制止	
S	自殺念慮、自殺企図	
M	抑うつ気分	

上記の9項目について、各項目について頻度(0～3)を調査し、各点数を総計して評価した

(3) 維持服用量

患者個々により治療に用いられる抗うつ薬、睡眠薬・抗不安薬の種類や服用量が異なるため、全ての患者で同一となる指標を用いた。抗うつ薬についてはイミプラミン150mgを基準として算出したイミプラミン(IM)換算量(表1)、抗不安薬と睡眠薬についてはジアゼパム5mgを基準として算出したジアゼパム(DZ)換算量(表2)を使用した^④。患者個々の抗うつ薬治療の維持期における抗うつ薬服用量を維持服用量としてIM換算を用いてIM換算値として算出し、併用の場合は合算した。また、睡眠薬・抗不安薬服用によるうつ症状改善への影響を考慮するため、抗うつ薬治療の維持期において併用されている睡眠薬・抗不安薬の服用量をDZ換算によりDZ換算値として算出した。

表1 イミプラミン換算

抗うつ薬	イミプラミン換算値 (mg)
イミプラミン	150
デュロキセチン	30
フルボキサミン	150
ミアンセリン	60
ミルナシプラン	100
ミルタザピン	30
パロキセチン	40
パロキセチンCR	50
セルトラリン	100
スルピリド	300
トラゾドン	300

CR：徐放製剤

表2 ジアゼパム換算

睡眠薬・抗不安薬	ジアゼパム換算値 (mg)
ジアゼパム	5
アルプラゾラム	0.8
プロチゾラム	0.25
クロチアゼパム	10
エチゾラム	1.5
フルニトラゼパム	1
フルジアゼパム	0.5
ニトラゼパム	5
クアゼパム	15
ゾルピデム	10
ゾピクロン	7.5

(4) 統計解析

抗うつ薬治療応答性については、SSRI、SNRIについてSIGECAPSMの総計の増加、もしくはコントロール不良に伴い治療薬が中止された患者と継続して治療された患者の各遺伝子多型分布について比較検討した。また、維持服用量については、患者全体のイミプラミン換算値分布を基に中央値にてイミプラミン換算値低値群、高値群の2群に区分し、年齢、性別、DZ換算値、各遺伝子多型による影響を単変量解析にて行い、 $p < 0.15$ であった因子について多変量解析を行い、イミプラミン換算値に影響する因子について検討した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

4. 研究成果

(1) 抗うつ薬応答性

患者82名のうち、SSRI、SNRIにおいて各10名(複数薬剤において中止した患者を含む)がSIGECAPSMの総数の増加、もしくはコントロール不良に伴い治療薬が中止されていた。一方、服用継続患者は、82名のうち、SSRIが51名、SNRIが26名であった。服用継続患者群と治療薬中止患者群との各遺伝子多型分布について比較すると、*CREB1* rs4675690遺伝子多型において、遺伝子型分布の差が見られたが、症例数が少ないことから、今後、さらに症例数を増やして引き続き検討を行う予定である。

(2) 維持服用量に影響する因子

患者82名の維持服用量を調査したところ、18.75～337.5mgであった。中央値である75mgにてIM換算値低値群(43名)、高値群(39名)に区分し、年齢、性別、DZ換算値、各遺伝子多型による影響を検討した。まず単変量解析にて、*CREB1* rs4675690、*CREB1* rs7569963遺

伝子多型、およびDZ換算値が $p < 0.15$ となり、これら3因子について多変量解析を行ったところ、*CREB1* rs4675690、およびDZ換算値が維持服用量に影響する因子として見出された。

本研究では、患者82名のIM換算値の中央値は75mgであり、これまでの処方統計を基にした報告と同様であった^③。また、患者82名において抗うつ薬併用患者比率は31.7%、睡眠薬・抗不安薬の併用患者比率は74.4%であり、これまでの報告と同様であった^{③, ⑤-⑥}。本研究では*CREB1* rs4675690 遺伝子多型が、抗うつ薬応答性、および維持服用量、DZ換算値が維持服用量に影響する因子として示唆された。*CREB1* rs4675690 においては、欧米人において抗うつ薬応答性に関連する因子として示唆されている^⑦。*CREB1* rs4675690 遺伝子多型の変異型Tアレル保持率は、欧米人に比べて日本人で多いことから^{⑦, ⑧}、日本人において*CREB1* rs4675690 遺伝子多型解析を行うことは、临床上、有用であると考えられる。睡眠薬・抗不安薬の併用については、中等度、および重症のうつ病患者において抗うつ薬単剤と比較してうつ症状改善、副作用軽減の上で有用であると言われている^⑨。本研究では、IM換算値低値群に比べ、高値群において睡眠薬・抗不安薬の併用比率が高く、おそらくIM換算値高値群では中等度、および重症のうつ病患者が多いため、DZ換算値が影響因子として見出されたと示唆される。今後、うつ病重症度と維持服用量との関連についても検討を行う予定である。

<引用文献>

- ① Yoshida K et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 26(2), 383-6 (2002)
- ② Yoshida K et al. Am J Psychiatry. 161(9), 1575-80 (2004)
- ③ 中川敦夫 他. 平成22年度 厚生労働科学研究費補助金 特別研究事業 向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究 初診のうつ病患者における投与薬剤の実態調査研究.
- ④ Inada T and Inagaki A. Psychiatry Clin Neurosci. 69(8), 440-447 (2015)
- ⑤ Uchida H et al. Psychiatry Clin Neurosci. 63(2), 244-246 (2009)
- ⑥ Uchida H et al. J Anxiety Disord. 23(4), 477-481 (2009)
- ⑦ Serretti A et al. J Affect Disord. 128(1-2), 56-63 (2011)
- ⑧ Inoue K et al. Biol Pharm Bull. 35(2), 265-8 (2012)
- ⑨ Furukawa TA et al. Cochrane Database Syst Rev. 1, CD001026 (2002)

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1件)

- ① Inoue K et al. Influence of genetic polymorphisms and concomitant anxiolytic doses on antidepressant maintenance doses in Japanese patients with depression. Bio Pharm Bull. in press.

[学会発表] (計5件)

- ① 吉田佑子、井上和幸 他. 抗うつ薬の応答性・維持投与量とSLC18A2遺伝子多型との関連性の検討. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2015. 2015年11月. 名古屋.
- ② 井上和幸 他. 抗うつ薬の維持量に関連する因子の探索. 日本薬学会第135年会. 2015年3月. 神戸.
- ③ 長岡 翔、井上和幸 他. 抗うつ薬の維持服用量・応答性とABC11遺伝子多型との関連性. 第24回年日本医療薬学会年会. 2014年9月. 名古屋.
- ④ 井上和幸 他. 抗うつ薬の薬物応答に関わる遺伝的要因の検討. 第23回日本医療薬学会年会. 2013年9月. 仙台.
- ⑤ 井上和幸 他. 抗うつ薬応答性とBDNFおよびCREB1遺伝子多型との関連. USフォーラム2013(静岡県立大学学術フォーラム). 2013年9月. 静岡.

[その他]

ホームページ等

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/clinphar/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 和幸 (INOUE, Kazuyuki)
静岡県立大学・薬学部・講師
研究者番号: 90514589