

セロトントランスポーター遺伝子多型を考慮した Paroxetine・Fluvoxamine 無作為群間比較試験

加藤正樹¹⁾、分野正貴¹⁾、奥川学¹⁾、永田昌弘³⁾、延原健二¹⁾、越智友子¹⁾、池永有香²⁾、福田剛史²⁾、福田和大²⁾、東純一²⁾、木下利彦¹⁾

1) 関西医科大学附属病院精神神経科、2) 大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野、3) 市立岸和田市民病院精神神経科

[目的] Serotonin Selective Reuptake Inhibiter (SSRI) がうつ病治療に多大な貢献をもたらしていることは多くの人が認めるところとなっている。しかし、本邦で使用されている Paroxetine (PAR) および Fluvoxamine (FLV) の治療効果を比較検討した報告はない。一方で、最近の薬理遺伝学的な研究の進歩により、SSRI の臨床反応性に遺伝子的な因子の関与が指摘されている。SSRI の代謝酵素である CYP2D6 遺伝子多型や SSRI の作用点であるセロトントランスポーター遺伝子多型 (5HTTLPR) がその代表的な候補となっている。

今回、我々はこれら SSRI の効果比較を正確に行うため、各遺伝子型を検査項目に加え、うつ病またはうつ状態を呈する患者を対象とした PAR と FLV の無作為比較試験を計画した。

[方法] 対象は、関西医科大学精神神経科に外来通院または入院中で、DSM-5 の大うつ病、うつ病性双極障害あるいは気分変調性障害の診断基準を満たし、今回のエピソードが未治療かつ書面にて同意の得られた 20 歳以上の日本人患者とした。PAR・FLV の服用は封筒法により治療前に無作為に割り付けられた。PAR 20 mg、FLV 50 mg の初期用量で治療を開始し、症状改善程度に応じて PAR 40 mg、FLV 150 mg まで増量可能とした。抗うつ薬の併用は禁止とし、マイナートランキライザーの併用は試験前からの継続した場合に可能とし、睡眠導入剤の併用は可能とした。臨床効果の指標として、開始時から経時的に Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) 評価を行った。うつ症状を詳細に評価するために、Serretti らの論文を参照し HAMD の項目を以下のクラスターに分類した。: core (項目 1,2,7,8,10,13), sleep (項目 4,5,6), activity (項目 7,8), psychic anxiety (項目 9,10), somatic anxiety (項目

11,12,13),delusion(項目 2,15,20)。治療効果は、HAMD の 21 項目総合点、17 項目までの得点、さらに、各クラスター分類の得点において、改善率([投与前 HAMD スコア 評価時 HAMD スコア] / 投与前 HAMD スコア × 100)を算出することにより評価した。薬剤間の比較および遺伝子型群間の比較はウィルコクソンの順位和検定により統計的に解析した。遺伝子多型判定のため、末梢血からゲノム DNA を抽出した。遺伝子解析用の試料は、個人情報識別管理者が連結匿名化し、管理を厳重に行った。各種遺伝子型の判定には PCR 法を用いた。また、血漿中薬物濃度測定のため、一定の服用量を 10 日間以上継続出来ている患者を対象に、末梢血(5mL)を採取した。最終服薬時刻および採血時刻を記録した。

[結果] 現在までに、PAR 投与群および FLV 投与群で各 22 名、計 44 名が本試験に参加した。44 名中、8 名が吐気等の副作用で、6 名が原因不明で中断した。今回の中間解析では 6 週の試験を完遂した 30 名を対象とした。その内訳は PAR/FLV: 15/15; 男/女: 15/15; 平均年齢 46.5 ± 15.7 であった。HAMD の 21 項目総合点は投与前の平均が 20.9 ± 7.4 であった。PAR 投与群と FLV 投与群間での投与前 HAMD スコア及び各クラスターに有意差は認められなかった。1) 薬剤投与後 3・4 週時において PAR 投与群は FLV 投与群に比して、HAMD21 項目総合点 ($p=0.017$)、17 項目までの得点 ($p=0.013$) の改善率が統計的に有意と判定された。

2) しかし、薬剤投与後 5・6 週時においては、3・4 週時にみられた項目における有意差は認められなかった。

3) 5HTTLPR 遺伝子多型(I 型および s 型)の分布では、I/I 保持者が PAR で 2 名、FLV で 0 名、I/s 保持者が PAR で 7 名、FLV で 3 名、s/s 保持者が PAR で 6 名、FLV で 12 名であった。

4) I アレル保有者(I/I および I/s)と s/s 保有者間で各クラスターにおいて投与前 HAMD スコアに有意差は認められなかったが、薬剤投与後 3・4 週時において I アレル保持者は s/s 保持者に比して、HAMD21 項目総合点 ($p=0.010$)、17 項目までの得点 ($p=0.010$)、somatic anxiety ($p=0.011$) の改善率が統計的に有意と判定された。

5) しかし、薬剤投与後 5・6 週時においては、I アレル保有者(I/I および I/s)と s/s 保有

者間の有意差は観察されなかった。

[考察] 今回の日本人を対象にした PAR と FLV の比較臨床試験では、PAR?FLV の治療効果の比較に際し、服用薬剤の反応性に影響しうる因子を考慮し、純粋な薬物の治療効果のみの比較を試みたものである。つまり、現時点の途中経過では、PAR 投与群に l アレル保持者が偏っており、遺伝子型が両薬剤間に均等に分布していない状況にあることを考慮する必要がある。遺伝子多型を考慮しない薬剤間の比較では、3・4 週時における HAMD の 21 項目総合点および 17 項目までの得点において、PAR 投与群は FLV 投与群に比して良好な治療効果を示した。また、5・6 週時では治療効果に有意差が認められなかったことから、PAR は FLV に比べてうつ症状に対する効果発現が早い可能性が示唆された。一方、5HTT LPR について、これまでに大うつ病性障害患者を対象にした SSRI に対する治療効果との関連性を検討した文献を調べると、西欧人を対象にしたものでは l 保持者が s 保持者に比べ治療反応性がよいとされているが、韓国人、日本人を対象にしたものでは、それとは全く反対の s 保持者が治療反応性がよいとの結果が報告されている。しかし、最近中国人を対象にした検討において西欧人と同様の結果が報告された。今回の我々の研究においては、3・4 週時における、HAMD の 21 項目総合点、17 項目までの得点および somatic anxiety において、l アレル保持者は s/s 保持者に比して良好な治療効果を示し、これは西欧人や中国人を対象にした研究と同様の傾向を示すものであった。また、5・6 週時では両群間の治療効果に有意差は認められなくなったことから、l アレルを持つ者はうつ症状、特に身体不安に対して SSRI の効果発現が早いと考えられる。

これらの結果を総合的に判断すると、現段階では遺伝子型の偏りが PAR 投与群における投与後 4 週時の高い治療効果に影響している可能性を否定できない。本研究は継続的に実施しており、症例数の追加と共に、血中濃度との関係や他の遺伝的因子 (5HTT VNTR、TPH、MAO-A 等) の解析も進めている。今後、これらの結果に基づき、科学的な薬剤間効果比較の成績を公表する予定である。