

Paroxetine, fluvoxamine の臨床効果に及ぼす遺伝的因子の影響

- Randomized Control Trial における PK-PD 関連分子の包括的薬理遺伝解析 -

加藤 正樹¹, 奥川 学¹, 延原 健二¹, 分野 正貴¹, 池永 友香², 福田 剛史²,
福田 和大², 山下 恵実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

【目的】うつ病治療における SSRI 臨床効果発現の個人差の原因のひとつに、遺伝的因子の関与が挙げられる。セロトニントランスポーター (5HTT) LPR 多型はその最も有力な因子であり、欧米では long 型 (I 型) を有している患者で反応性が高いとの一致した知見が得られている。しかし、アジアにおける統一した見解は得られていない。この背景には、他の因子の関与が想定され、単一因子のみの解析では正確な臨床効果比較には限界があると考えられる。そこで我々は薬物動態学(PK)的因子、薬力学(PD)的因子の影響を段階的に解析し、臨床効果に及ぼす影響の検討を試みた。同時に、それら遺伝的因子の影響を包括的に考慮し、パロキセチン(PAX)、フルボキサミン(FLV)の臨床効果比較を行った。

【方法】対象は関西医科大学附属病院精神神経科に入院及び通院中の患者のうち、DSM- 診断基準により大うつ病と診断された患者 100 名(書面にて同意取得)とした。投与薬剤は PAX か FLV を封筒法により無作為に割り付けた。用量および投与方法は初回用量はそれぞれ PAX20mg FLV50mg/day の夕食後経口投与とし、症状改善程度により PAX 40mg, FLV150mg まで増量可能とした。臨床効果は Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) により経時的に評価した。薬物血中濃度は患者にコンプライアンスの確認を行い、10 日以上一定の投与量を継続的に服用している患者に対して採血後 HPLC 法により測定した。遺伝子多型は PCR 法により判定した。

~ 解析対象遺伝子と解析のポイント ~

PK 解析 1. CYP2D6: 血中濃度への関与と抗うつ効果、副作用との相関

PK 解析 2. P 糖蛋白 MDR-1; T3435C (薬物トランスポーター) : 各薬剤における臨床効果への関与、脳内の薬物動態指標となる可能性

PD 解析 1. 5HTT ; LPR/VNTR, セロトニンレセプター(5HTR)1A ; Gly272Asp: 抗うつ効果への関与、薬剤別の特徴

PD 解析 2. TPH ; A 218C, MAO-A; VNTR (セロトニンの合成・代謝酵素): 臨床効果へ

の関与

PD 解析 3: 5HTR2A; A-1438G, T102C: 副作用への関与、薬剤別の特徴

【結果】

PK 解析 1: CYP2D6 と血中濃度との関連性

FLV においては CYP2D6*10 のみを有する患者 (IM) に血中濃度が高い傾向がみられたが、PAX では、相関性は認められなかった。副作用に関しては、IM に副作用が多い傾向を認めた。CYP2D6 遺伝子型および血中濃度ともに抗うつ効果との関連性は認められなかった。

PK 解析 2: MDR-1 と有効性との関連性

脳内の薬物濃度は体内 (末梢) 循環の 5 ~ 30 倍にも達する。このため、PK 解析 1 で得られた末梢 PK 関連因子のみから抗うつ効果を予測するのは難しいと考えられる。そこで、脳内の薬物動態指標の一つとして血液脳関門に存在する薬物排泄トランスポーターである P 糖蛋白 (MDR-1) に着目した。PAX において MDR-1 で変異を持つものは、6 週時の Responder 出現率が高い傾向が認められた。FLV の効果と MDR-1 多型との相関は認められなかった。

PD 解析 1: 5HTT LPR/VNTR および 5HTR 1A 多型と有効性との関連性

PK 因子も含めすべての候補遺伝子の影響を包括的に解析した結果、5HTT LPR の I アレル保有者 (I/I, I/s) は、s/s よりも 4 週において高い改善率を認め、さらに 5HTT VNTR で I/s を併せ持つことで、投与 2 週目の早期段階において改善率が高い傾向を認めた。また、5HTR1A で Gly/Asp 保有者が Gly/Gly 保有者よりも有効であり、改善率の低い群である 5HTT LPR の s/s 保有者でも 5HTR1A Gly/Asp を保有することにより、良好な改善率が認められた。これら PD 因子の影響を考慮しても、PK 因子 MDR-1 変異アレルの有効性は保たれていた。

PD 解析 2: MAO-A VNTR TPH A218C と臨床効果との関連性

どちらの因子も臨床効果との相関は認められなかった。

PD 解析 3: 5HTR 2A と副作用との関連性

5HTR2A で G/G 保有者に消化器系の副作用発現率、離脱率が高い傾向にあった。この PD 因子の影響を考慮しても PK 因子の CYP2D6 IM において副作用発現率が高い傾向にあった。

二剤間比較

上記で臨床効果に有意に影響すると考えられた遺伝的因子の結果を考慮して検討したところ、5HTT LPR s/s 群内では FLV に比し、PAX において有意に反応性が良好であった。副作用は PAX に若干多く、中でも 5HTR 2A G/G 群、CYP2D6IM 群において FLV より高頻度であった。

まとめ:

抗うつ効果

5HTT LPR long (l) : 両薬剤 効果

: Paroxetine = Fluvoxamine

5HTT LPR s / s : Paroxetine > Fluvoxamine

MDR1 mutant : Paroxetine 効果

5HTR 1A mutant : 両薬剤 効果

副作用

CYP 2D6 IM : やや高頻度

5HTR 2A mutant : 消化器症状の頻度

Paroxetine : やや高頻度, 上記 2 因子保持は

さらに頻度

【 考 察 】

- 1、 遺伝子型で多数群と少数群に分かれるが、その少数群が反応性に影響を有する場合、比較群間における遺伝子型の偏りにより、薬剤比較や他の因子の判定に大きく影響する。今回、5HTR 1A と MDR-1 多型を考慮することで、両剤ともに 5HTT LPR の l 型保有者の高反応性がより明確になった。
- 2、 FLV に比し PAX において反応性が良好であったのは、日本人に多く存在する 5HTT LPR の S 型保有者においても反応性が維持されていることに起因すると考えられる。
- 3、 本薬理遺伝学的研究は、我が国のうつ病患者の個別化適正治療(薬剤選択等)に要する貴重な知見を提供しえたものとする。