

# セロトニン受容体及び cytochromeP450 2D6 遺伝子多型の組み合わせによる fluvoxamine の副作用予測

鈴木雄太郎、澤村一司、須貝拓朗、福井直樹、染矢俊幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

## 目的

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)による治療において、30～40%の患者に嘔気、下痢などの消化器系副作用が出現し、SSRI 治療中断の最大の原因と報告されている。SSRI の消化器系副作用はセロトニン(5-HT)2A 受容体や 5-HT3 受容体を介して出現すると考えられているが、これら受容体遺伝子の多型と副作用との関連については十分な検討がなされていない。我々は昨年度、セロトニン 5-HT2A 受容体遺伝子多型が fluvoxamine による消化器系副作用の予測因子となることを示したが、一方 fluvoxamine の代謝には cytochromeP450 (CYP) 2D6 が関与しており、本酵素の活性を規定する遺伝子多型も副作用予測因子となる可能性が考えられる。本研究では CYP2D6 遺伝子多型が消化器系副作用出現の予測因子となることを新たに示し、更にこの多型と 5-HT2A 受容体遺伝子多型との組み合わせは、それぞれ単独に比べてより強力な副作用予測因子となることが示唆されたので報告する。

## 対象と方法

### 1.対象

対象は本研究に参加したうつ病患者 100 名で、平均年齢は  $40.2 \pm 15.0$  歳、男性 47 名、女性 53 名であった。初診時 17 項目ハミルトンうつ病評価尺度(HAMD)の平均は  $20.8 \pm 5.1$  点、診断の内訳は大うつ病性障害 85 名、適応障害 7 名、特定不能のうつ病性障害 6 名、その他 2 名。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承諾を得ており、本研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意の得られた症例を対象とした。

### 2.用量設定・臨床評価・遺伝子型同定

初診時 fluvoxamine 25mg で治療開始し、HAMD 改善度に応じて最大 200mg まで増量した。

2週間毎に12週目まで全副作用評価を行った。消化器系副作用として嘔気、嘔吐、食欲低下、下痢、胃の痛み・不快感の有無を毎回評価した。

遺伝子型は5-HT2A受容体遺伝子のA-1438G多型及び、CYP2D6\*5と\*10変異をPCR法により同定した。

## 結果

5-HT2A受容体A-1438G遺伝子型の頻度は、A/A、A/G、G/Gそれぞれ29.2、42.7、28.1%であった。CYP2D6\*5、\*10のアレル頻度はそれぞれ3.6、38.1%であった。

Fluvoxamineによる消化器症状の出現についてCox回帰分析を行ったところ、A-1438G多型のGアレルの数は消化器系副作用出現に有意な影響を与え、G/G、A/G遺伝子型はA/A型に比べてそれぞれ2.926 ( $p=0.008$ ; 95% CI, 1.321-6.481)、2.171 ( $p=0.041$ ; 95% CI, 1.032-4.566)倍副作用出現頻度が高かった。

CYP2D6遺伝子型によって表現型を2群に分け、\*1/\*1、\*1/\*10遺伝子型を正常代謝群、\*10/\*10、\*1/\*5、\*5/\*10遺伝子型を代謝低下群として分析した。Fluvoxamineによる消化器症状の出現について解析を行ったところ、代謝低下群は正常群に比べて1.821倍 ( $p=0.043$ ; 95% CI, 1.019-3.254)、消化器系副作用出現頻度が高かった。

CYP2D6表現型と5-HT2A受容体A-1438G遺伝子型とを組み合わせ分析したところ、代謝低下群でG/G(N=6)またはA/G(N=11)遺伝子型を持つ個体の副作用出現リスクは、代謝正常群でA/A遺伝子型を持つ個体に比べてそれぞれ4.242 ( $p=0.009$ ; 95% CI, 1.444-12.459)、4.147 ( $p=0.004$ ; 95% CI, 1.558-11.038)倍であり、代謝低下群でG/G型を持つ個体6名では全例で、代謝低下群でA/G型を持つ個体11名では9名(81.8%)に消化器系副作用が出現していた。更に、代謝正常群同士における分析ではG/G遺伝子型を持つ個体の副作用出現リスクはA/A型の2.491倍 ( $p=0.051$ ; 95% CI, 0.997-6.223)であった。

## 考察

薬力学的因子である5-HT2A受容体遺伝子多型と薬物動態学的因子のCYP2D6遺伝子多型がそれぞれ、fluvoxamineの消化器系副作用の予測因子になるだけでなく、これらを

組み合わせることによって、より正確に副作用を予測できる可能性があることが示された。CYP2D6 の代謝低下群で 5-HT<sub>2A</sub> 受容体 A-1438G 遺伝子多型の G アレルを持つ個体 17 名では、その内 15 名 (88.2%) に消化器系副作用が出現しており、実際の臨床上、こうした個体に対しては SSRI 以外の抗うつ薬を選択するか、慎重な用量設定を行う必要があると考えられる。また、本研究は薬物の治療効果及び副作用の予測因子を解析する際には、薬力学的個体差と薬物動態学的個体差の両者を検討する必要があることを示唆したという点で重要と考えられる。