

## Fluvoxamine 血中濃度と臨床効果との関係

### Concentration-Response Relationship for Fluvoxamine Using Remission as an Endpoint: A Receiver Operating Characteristics Curve Analysis in Major Depression

鈴木雄太郎<sup>1)</sup>、福井直樹<sup>1)</sup>、澤村一司<sup>1)</sup>、須貝拓朗<sup>1)</sup>、渡邊純蔵<sup>1)</sup>、小野信、井上義政<sup>2)</sup>、Vural Ozdemir<sup>3)</sup>、染矢俊幸<sup>1)</sup>

1)新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

2)MP テクノファーマ株式会社

3)モントリオール大学医学部

Journal of Clinical Psychopharmacology 2008,28(3):325-328

#### 【目的】

これまで、三環系抗うつ薬などでは血中濃度が臨床効果を予測することが示唆されてきたが、SSRIについては不明であった。本研究では寛解をエンドポイントとして fluvoxamine 血中濃度と臨床効果の関係を検討した。

#### 【方法】

対象は初診時 HAMD が 14 点以上の外来うつ病患者 122 名。診断の内訳は、大うつ病性障害 110 名、適応障害 8 名、特定不能のうつ病性障害 4 名。平均年齢は  $40.3 \pm 14.8$  歳、男性 44 名、女性 36 名。治療開始時の HAM-D 総得点の平均は  $20.5 \pm 5.5$  点。

初診時 fluvoxamine 25 mg で治療開始し、1 週目に HAM-D を評価。以後は 2 週間毎に 12 週目まで HAM-D 評価を行い、前回来院時と比較して HAM-D 改善率が 40% 未満の場合は fluvoxamine を 50、100、150、200 mg と段階的に増量した。連続 2 回の評価で HAM-D が 7 点以下の症例を寛解例とした。

来院時毎に最終服薬から 12 時間後に採血を行い、血中濃度測定は HPLC 法を用いた。全症例で Receiver Operating Characteristics (ROC) curve を作成した。さらに、中・重症うつ病群 (baseline HAMD-17 score が 20 点以上) で、ROC curve を作成した。

#### 【結果】

12 週プロトコールを完遂しかつ血中濃度データが得られたのは 80 症例。全 80 症例から得られた血中濃度と寛解・非寛解判定との関係を示す 269 データにより ROC curve を作成したが、寛解を予測する有用な濃度は認められなかった。

一方、中・重症うつ病群 51 症例から得られた 183 データにより ROC curve を作成したところ、61.4 ng/ml を越えると、寛解と非寛解の比が急激に上昇することが分かった。

#### 【考察】

うつ病患者に対して、実際の臨床に即した低用量からの用量漸増法により、fluvoxamine 血中濃度とうつ病の寛解との関係を検討した。その結果から、中等症以上のうつ病に対して fluvoxamine を用いて治療する場合、濃度を 61.4 ng/ml 以上にすることで、fluvoxamine の治療効果を引き出せると考えられた。軽症群を含んだ全体の ROC curve では、寛解を予測する有用な濃度は認めなかった。その理由として、軽症群ではプラセボ効果で

寛解した症例が多数存在した可能性があると考えられる

これまで、SSRI の血中濃度は臨床効果予測に有用ではないとするいくつかの報告がある。本研究では、臨床に即した低用量からの用量漸増法を用いているが、血中濃度と臨床効果を検討したこれまでの研究では、薬剤の用量が固定されていたり、臨床効果に関係なく強制的に高い用量まで増量が行われるなどの問題があった。その様な研究では、十分な濃度に達しないために非反応と判断される個体を除外できないこと、副作用により脱落する症例が増えてしまうこと、さらに実際の臨床とかけ離れた方法のため得られた結果が臨床にフィードバックし難いこと、などの問題があると考えられる。