

うつ病患者における、抗うつ薬の薬理遺伝研究-メタアナリシス-

Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder

加藤正樹^{1,2)}, Serretti Alessandro²⁾

1) 関西医科大学精神神経科

2) ボローニャ大学精神科

Mol Psychiatry in press, 2008 Nov 4. [Epub ahead of print]

【はじめに】

近年、我が国において高頻度に認められるうつ病は、患者の健康のみならず社会全体に大きな負担をもたらしているのは周知の事実である。抗うつ薬治療により改善する患者がいる一方、3割以上が良好な反応を示さず、副作用の出現も少なくない。遺伝学的要因はこれら反応性の個体差に寄与しており、遺伝学的手法は治療反応予測、個別化治療に重要なツールであると注目され、さかんに研究されているが、研究結果の多様性、不均一性もあり、それらを解釈するのは容易ではない。そのため、これまでに我々が探索的に検討してきた遺伝因子の結果を含む、抗うつ薬に関連すると報告されている遺伝子を対象として、抗うつ効果、副作用に与える影響をメタ解析し、その要約を試みた。

【方法】

所定の検索システムを用いて該当する可能性のある文献を収集し、一定の基準に従い、集まった試験を吟味したところ、今回のメタ解析の対象となったのは、8つの遺伝子の9つの多型(5-HTT LPR, STin2, HTR1A 1019C/G, HTR2A -1438A/G, HTR3A 178C/T, HTR3B 129Tyr/Ser, TPH1 218A/C, GNB3 825C/T, BDNF 66Val/Met)となった。5-HTT LPRと臨床効果に関するメタ解析は、我々が positive な相関を既に報告しているため(1)、今回の解析からは除外した。研究間の heterogeneity を少なくするために、双極性障害患者は可能な限り除外し、研究数が十分である場合は各薬剤、各人種群において層別解析した。研究間に有意な heterogeneity ($p < 0.10$)がある時は random effect model を用い、それ以外は fixed effect model を用いた。パブリケーションバイアスを評価するために、funnel plot を作成し Egger 法で対照性を解析した。

【結果】

臨床効果においては、TPH1 218C/C(7 試験、対象患者数 754 人)が、抗うつ薬への良好な反応性と関連していた ($OR=1.62$ $p=0.005$)。SSRI を用いている 6 試験(対象患者数 661 人)のみを対象にした結果においても同相関が認められた ($OR=1.71$, $p=0.003$)。BDNF 66Met 多型保持者 (4 試験、対象患者数 490 人)は、良好な抗うつ効果と関連していた ($OR=1.63$, $p=0.02$)。STin2 12/12 多型と HTR1A G/G 多型はアジア人において、良好な抗うつ効果と関連していた (STin2: 5 試験, 686 人, $OR=3.89$, $p=0.03$; HTR1A: 2 試験, 361 人, $OR=4.56$, $p=0.01$)。HTR2A -1438G/G 多型が、SSRI の良好な抗うつ効果と有意に関連していた (4 試験, 429 人, $OR=1.69$, $p=0.04$)。副作用に関しては、5-HTTLPR s/s (9 試験, 2642 人, $OR=1.56$, $p=0.0005$)、と HTR2A -1438G/G (7 試験, 801 人, $OR=1.91$ $p=0.0006$)が、副作用の出現と関連していた。興味深いことに、この相関は SSRI による副作用のみで層別解析すると、さらに強固となった(5-HTTLPR: $p=0.0001$, HTR2A: $p < 0.0001$)。他の遺伝子多型においては有意な相関は認められなかった。

【結語】

このメタアナリシスの結果より、各研究間に heterogeneity はあるものの、5-HTTLPR, STin2, HTR1A, HTR2A TPH1 BDNF は、抗うつ薬の臨床効果、および/または、副作用に寄与していると示唆された。

1. Serretti A, Kato M, et al. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. Mol Psychiatry. 2007 Mar;12(3):247-57.