

日本人パニック障害患者におけるパロキセチンの初期治療反応に影響を与える遺伝学および薬物動態学的因子

Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder

佐伯吉規¹⁾ 渡邊 崇¹⁾ 上田幹人¹⁾ 齋藤 淳²⁾ 秋山一文²⁾
井上義政³⁾ 廣兼元太⁴⁾ 森田幸代⁴⁾ 山田尚登⁴⁾ 下田和孝¹⁾

- 1) 獨協医科大学精神神経医学講座
- 2) 獨協医科大学精神生物学講座
- 3) 田辺三菱製薬工場株式会社
- 4) 滋賀医科大学精神医学講座

European Journal of Clinical Pharmacology 65 (2009):685-691

【背景と目的】

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)はパニック障害に対する治療薬として確立されている。我々は日本人パニック障害患者を対象に、パロキセチン(PAX)投与初期のPAX血中濃度、セロトニン(5-HT)トランスポーター(5-HTT) 遺伝子多型(5-HTTLPR)およびその他の臨床的因子とPAXの治療反応性との関連について検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学倫理委員会の承認を受け、被験者から文書による同意を得て行われた。獨協医科大学病院精神神経科外来を受診したDSM-IV-TRのパニック障害の診断基準を満たす未治療の日本人患者38名のうち、11名が服薬遵守不良、副作用等による中断などにより脱落し、27名(男性6名、女性21名、平均年齢34.7±11歳)を対象とした。PAX10mg/日より投与開始し、頻回のパニック発作が出現する患者には2mg/日以下のロラゼパムの併用を認めた。症状評価にはPanic and Agoraphobia Scale (PAS)を用い、PAS改善率を算出した。

PAX投与開始2週間後、末梢血を採取し、血漿中PAX濃度をHPLCにて測定し、5-HTTLPR遺伝子多型はPCR法により決定した。統計解析には、SPSS version 12.0を用いた。

【結果】

PAX投与開始2週間後のPAS改善率と血中PAX濃度との間には有意な負の相関を認めた($R=0.42$, $P=0.02$)。各種患者背景因子とPAS改善率との関係について重回帰分析を行ったところ、5-HTTLPR遺伝子多型、PAX血中濃度、身体疾患の合併が有意な因子であることが判明し、回帰式は $PAS \text{ 改善率}(\%) = 68.5 - 1.2 \times \text{血中 PAX 濃度 (ng/ml)} - 33.0 \times (L/S=1, S/S=0) - 21.8 \times (\text{身体疾患の合併}=1, \text{なし}=0)$ で示された。

【考察】

本研究結果から、PAX投与開始初期に血中濃度を高値であると、5HT1A自己受容体に脱感作が生じる前段階で細胞外5-HT濃度の過度の上昇をもたらし、一過性に症状を悪化させる可能性がある。また、近年のPET研究で、L/L群に比べてS型アリル保有群にて5-HT1A受容体の発現量が低下していることが報告されており、5-HTTLPR遺伝子型がS/S型の患者では5-HT再取り込み活性が低いため、細胞外5-HT濃度がL型アリル保有群よりも高く、5-HT1A自己受容体の脱感作がより促進されると考えられる。よって、PAX投与開始初期において5-HT1A受容体発現量の少ないS/S型患者はPAXによる5-HT神経の機能抑制を生じにくく、より高い治療効果が得られると推察される。