

セルトラリンの反応性予測因子：血漿中カテコラミン代謝産物及びセロトニントランスポーター遺伝子多型からの検討

Predictive factors for responding to sertraline treatment: views from plasma catecholamine metabolites and serotonin transporter polymorphism

中野和歌子¹、吉村玲児¹、上田展久¹、鈴木昭仁²、杉田篤子¹、堀 輝¹、大谷浩一²、中村 純¹

1 産業医科大学医学部精神医学教室

2 山形大学医学部発達精神医学分野

【目的】

我々は、これまでにドーパミンの主要代謝産物である homovanillic acid (HVA)及びノルアドレナリンの主要代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)の血中濃度の動態に基づき、抗うつ薬の治療反応予測を行ってきた。今回、sertraline によるカテコールアミン代謝産物、脳由来神経栄養因子(BDNF)の血中濃度に及ぼす影響と sertraline の反応性、さらには血中 sertraline 濃度や 5-HTT-linked polymorphic region (5-HTTLPR)遺伝子多型(L 型、S 型)と反応性との関係について検討した。

【方法】

産業医科大学病院神経精神科の外来および入院患者のうち、DSM-IV-TR により大うつ病性障害の診断基準を満たした 59 名(男性 24 名、女性 35 名)を対象とした。年齢は 19~82(mean±SD=55±16)歳で、sertraline の血漿中濃度は 25~100 (78±24) mg/day であった。sertraline 投与前および投与 8 週後に採血を行った。血漿中 MHPG、HVA 濃度を HPLC により、血清中 BDNF 濃度は ELISA 法により測定し、5-HTTLPR 遺伝子の genotyping を PCR 法により行った。抑うつ症状の評価には Hamilton うつ病評価尺度(Ham-D)の 17 項目を用い、Ham-D 得点の改善率が 50%以上を反応群、50%未満を非反応群と定義した。統計解析には対応のある t-test を用い、HVA、MHPG、BDNF 濃度の変化を検定した。2 変数の相関は Pearson の相関係数で検定し、有意水準は $p < 0.05$ とした。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、被験者には研究の目的や方法等を口頭と文書で説明し、書面による同意を得た。

【結果】

反応群は 59 名中 37 名(63%)であった。反応群は血漿中 HVA 濃度が非反応群と比べて有意に低く(反応群: 5.48±3.38ng/ml、非反応群: 7.92±4.09ng/ml; $p=0.016$)、8 週後に有意に増加し(投与前: 5.48±3.38ng/ml、8 週後: 7.48±6.48ng/ml; $p=0.046$)、さらに投与前と 8 週間後の血漿中 HVA 濃度の変化と Ham-D 得点の改善率に正の相関を認めた($r=0.414$, $p=0.001$)。反応群では 5-HTTLPR 遺伝子多型の S 型保有者が有意に多く、反応群の血中薬物濃度は 90%で 70ng/mL 以下であった。

【結論】

今回我々は sertraline で加療したうつ病患者に対して、カテコラミン代謝産物、BDNF の血中濃度の推移、5-HTTLPR 遺伝子多型を検討したところ、sertraline のドーパミン機能への影響および S 型保有者であることが抑うつ症状の改善と関連する可能性が示唆された。