

## 【3】

氏 名	あお き あき こ 青 木 顕 子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第647号
学位授与の日付	平成27年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (精神神経科学)
学位論文題目	<b>Factors affecting discontinuation of initial treatment with paroxetine in panic disorder and major depressive disorder</b> (パニック障害と大うつ病性障害におけるパロキセチンを用いた初期治療の中断に影響する要因)
論文審査委員	(主査) 教授 平 田 幸 一 (副査) 教授 安 西 尚 彦 教授 上 田 秀 一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

大うつ病性障害や不安障害に対して、抗うつ薬は有効であり、依存性がないなど有用性も高いが、抗うつ薬の服薬中断に影響する要因については、明らかにされていない。セロトニントランスポーター遺伝子プロモーター領域 (serotonin transporter length polymorphic region : 5-HTTLPR) 多型のS alleleが選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) のフルオキセチン投与に伴う不眠と激越に関係する可能性についての報告がある。しかし、5-HTTLPR 遺伝子多型と抗うつ薬の服薬中断との関連性は認められていない。また、パニック障害患者のSSRIへの感受性がうつ病患者よりも高いという意見もあり、大うつ病性障害を併発するパニック障害患者が、大うつ病性障害のみの患者に比べ、SSRIに対し低い忍容性を示すとの報告もある。

#### 【目 的】

今回、パニック障害と大うつ病性障害の日本人患者において、SSRIであるパロキセチンの治療中断と、5-HTTLPR多型との関連性を検討した。

#### 【対象と方法】

パニック障害患者52例と大うつ病性障害患者88例を対象に、初期治療として2週間、パロキセチン投与（パニック障害群：10mg/日、大うつ病性障害群：20mg/日）を行った。本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得ており、本研究内容を文書にて説明し書面にて同意を得られた症

例を対象とした。対象としたパニック障害患者と大うつ病性障害患者の末梢血からDNAを抽出し、5-HTTLPR遺伝子型をpolymerase chain reaction法にて同定した。HPLC法により、パロキセチン血清中濃度を測定し、検出限界値以下の症例は服薬不遵守による中断と定義した。

#### 【結 果】

①全体の治療中断率に有意差はなかったが、パニック障害群 (28.8%) が大うつ病性障害群 (19.3%) を上回った、②Fisherの直接法によりパニック障害群と大うつ病性障害群を比較したところ、パニック障害患者において、大うつ病性障害患者よりも有意に高い服薬不遵守による治療中断率が認められた。大うつ病性障害患者では、パニック障害患者よりも有意に高い追跡不能 (来院しなかった) による治療中断率が認められた。③多重ロジスティック回帰分析の結果から、パニック障害群において5-HTTLPR遺伝子型が副作用による治療中断に影響し、L/S型がS/S型よりも高い中断率である傾向が示された ( $p=0.054$ )。

#### 【考 察】

投与量の違いを加味すると、今回の結果から、初期治療の2週間において、パニック障害患者のパロキセチンに対する忍容性は大うつ病性障害患者と比較して低い可能性が示された。また、パニック障害群では服薬不遵守による脱落が多く、大うつ病性障害群では通院を中断してしまう患者が多かった。大うつ病性障害患者は性格傾向として内向性が高く、このため通院を止めてしまうが、一方、パニック障害患者は外向性が高いことから、服薬をしていなくても通院を継続したと考えられた。また、本研究結果では、パニック障害における5-HTTLPR遺伝子型L/S型例の副作用による中断率がS/S型例と比べ高い傾向を示していた。しかし、大うつ病性障害においては同様の関係を認めなかった。欧米の研究では、5-HTTLPR遺伝子多型のS alleleは良好な治療継続に関わると考えられており、人種によって差異がある可能性が考えられた。

#### 【結 論】

今回の研究の結果、パニック障害患者における5-HTTLPR遺伝子型が、パロキセチン初期治療での副作用による中断に関与する可能性が示された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

大うつ病性障害や不安障害に対して、抗うつ薬は有効であり、有用性も高いが、抗うつ薬の服薬中断に影響する要因については、明らかにされていない。Serotonin transporter length polymorphic region (5-HTTLPR) 多型のS alleleがselective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) のフルオキセチン投与に伴う不眠と激越に関係する可能性についての報告があるものの、5-HTTLPR遺伝子多型と抗うつ薬の服薬中断との関連性は認められていない。また、パニック障害患者のSSRIへの感受性がうつ病患者よりも高いという意見もあり、大うつ病性障害を併発するパニック障害患者が、大うつ病性障害のみの患者に比べ、SSRIに対し低い忍容性を示すとの報告もある。本申請論文では、パニック障害と大うつ病性障害の日本人患者において、SSRIであるパロキセチンの治療中断と、5-HTTLPR

多型との関連性を検討した。パニック障害患者52例と大うつ病性障害患者88例を対象に、初期治療として2週間、パロキセチンの投与（パニック障害群：10mg/日、大うつ病性障害群：20mg/日）を行った。パロキセチン血清中濃度を測定して、検出限界値以下の症例を服薬不遵守による中断と定義した。また、副作用によるパロキセチン治療中断例を副作用による中断と定義し、パロキセチン治療を開始して2週間後に来院しなかった例を追跡不能による中断と定義した。

①全体の治療中断率に有意差はなかったが、パニック障害群（28.8%）が大うつ病性障害群（19.3%）を上回った、②Fisherの直接法によりパニック障害群と大うつ病性障害群を比較したところ、パニック障害患者において、大うつ病性障害患者よりも有意に高い服薬不遵守による治療中断率が認められた。大うつ病性障害患者では、パニック障害患者よりも有意に高い追跡不能（来院しなかった）による治療中断率が認められた。③多重ロジスティック回帰分析の結果から、パニック障害群において5-HTTLPR遺伝子型が副作用による治療中断に影響し、L/S型がS/S型よりも高い中断率である傾向が示された（ $p=0.054$ ）。

今回の結果からは、投与量の違いを考慮に入れると、初期治療の2週間において、パニック障害患者のパロキセチンに対する忍容性は大うつ病性障害患者と比較して低いと考えられた。

パニック障害における5-HTTLPR遺伝子型L/S型の副作用による中断率が、S/S型例と比較して高い傾向を示していた。しかし、大うつ病性障害においては同様の関係を認めなかった。欧米の研究では、5-HTTLPR遺伝子多型のSアリルは良好な治療継続に関わると考えられており、人種によって差異がある可能性が考えられた。本研究では、パニック障害患者における5-HTTLPR遺伝子型が、パロキセチン初期治療での副作用による中断に関与する可能性が示された。

#### 【研究方法の妥当性】

申請論文は、精神科操作的診断基準であるDiagnostic and Statistical manual of Mental disorders-fourth edition-Text Revision (DSM-IV-TR) を用いて精神医学的診断を行い、さらにパニック障害患者に対してPanic and Agoraphobia Scaleを用い、大うつ病性障害患者に対して、治療開始前にMontgomery-Åsberg Depression Rating Scaleを用いて重症度評価を行い、厳密に対象群の設定がなされている。初期治療として2週間、パニック障害群と大うつ病性障害群にパロキセチンの投与を行い、high performance liquid chromatographyにより、パロキセチン血清中濃度を測定し、検出限界値以下の症例を服薬不遵守による中断と定義した。また、対象としたパニック障害と大うつ病性障害患者の5-HTTLPR遺伝子型をpolymerase chain reaction法にて同定し、遺伝子型を解析した。統計解析には重回帰分析、多重ロジスティック回帰分析、カイ二乗検定、Fisher's exact test、Welch's t-test、Student's t-testを使用し、Windows版Dr.SPSS II for Windows, IBM SPSS statistics version 19.0で解析した。以上より、本研究方法は妥当なものである。

#### 【研究結果の新奇性・独創性】

大うつ病性障害や不安障害に対して、抗うつ薬は有効であり、依存性がないなど有用性も高いが、抗うつ薬の服薬中断に影響する要因については、明らかにされていない。申請論文では、パニック障害と大うつ病性障害の日本人患者において、SSRIのパロキセチンの治療中断と、5-HTTLPR多型と

の関連性を検討し、パニック障害患者における5-HTTLPR遺伝子型が、パロキセチン初期治療での副作用による中断に関与する可能性を導き出した。特に服薬中断との関連はこれまでに報告されていないため、本研究は新奇性・独創性に優れたものと評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、DSM-IV-TRを用いて適切に対象群の設定がなされ、適切な重症度評価、適切な統計解析を用いて、パロキセチンの治療中断と、5-HTTLPR多型との関連についての解析が行われている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、かつ先行研究の結果と照らし合わせても、矛盾するものではない。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文における結果は、パニック障害における5-HTTLPR遺伝子型L/S型の副作用によるパロキセチン初期治療での中断率が、S/S型と比べ高い傾向を示している。投薬前に遺伝子検査を行い、その遺伝子型から、適切な薬剤を選択し、副作用を回避できる可能性がある。遺伝子情報による患者各々に応じた最適な医療、つまり、オーダーメイド医療を目指し、これにより、疾患の重症化の回避や医療レベルの向上が期待できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、精神科臨床の現場において多くの研鑽を積み、特に本申請論文に関連するパニック障害と大うつ病性障害におけるパロキセチンを用いた初期治療の中止に影響する要因に関する学会発表を既に行っている。申請論文についても国際誌Neuropsychiatric Disease and Treatmentに受理され、既にインターネット上で公開（doi：10.2147/NDT.S68670）されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Neuropsychiatric Disease and Treatment

10：1793-1798, 2014