Factors affecting discontinuation of initial treatment with paroxetine in panic disorder and major depressive disorder

Akiko Aoki, Shin Ishiguro, Takashi Watanabe, Mikito Ueda, Yuki Hayashi, Kazufumi Akiyama, Kazuko Kato, Yoshimasa Inoue, Shoko Tsuchimine, Norio Yasui-Furukori, Kazutaka Shimoda

【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。5-HTTLPR 遺伝子多型は機能的多型であり、6～8 の反復配列を伴う 44 塩基対の挿入や欠失が存在する。In vitro でのセロトニントランスポーターmRNA 合成に関し、長い変異型（L 型）の活性は、短い変異型（S 型）よりも 2 倍以上高いとされている。2 種類の変異型で転写効率が異なるため、セロトニントランスポーター遺伝子の転写が 5-HTTLPR の変異により調整されることが示唆されている。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いう意見がある。
【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 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、治療中断に関連するこれら 2 つの疾患の差異について検討した。
【対象と方法】大うつ病性障害患者 88 例とパニック障害患者 52 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；10 ㎎/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および弘前大学生命倫理委員会の承諾を得ており、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と大うつ病性障害の末梢血から 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、有害事象による治療中断例を“有害事象による中断”と定義、パロキセチン治療開始 2 週間後に来院しなかった例を“追跡不能の中断”と定義した。
【結果】①全体として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、パニック障害において、大うつ病性障害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。大うつ病性障害では、パニック障害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。モーズレイ性

格検査を用いて、大うつ病性障害を伴わないパニック障害患者、パニック障害を伴わない大うつ病性障害患者、パニック障害と大うつ病性障害両方を伴った患者、および対照群の性格特性を評価・解析した報告がある。パニック障害を伴わない大うつ病性障害患者とパニック障害と大うつ病性障害両方を伴った患者の外向性スコアは、対照群と比べ低い一方、大うつ病性障害患者を伴わないパニック障害患者と対照群の間には外向性スコアの有意差を認めなかった。このような外向性スコアの差異により、パニック障害と大うつ病性障害患者で認められた paroxetine 薬物治療に対する治療遵守の違いを説明できる可能性がある。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 は副作用の出現に関連す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。この研究の限界としては、追跡調査期間が 2 週間と、比較的短いものであったこと、パニック障害群と大うつ病性障害群の被験者数が比較的小規模であったことが挙げられる。今回の研究結果については、結論を確立するために、大規模な被験者数と長期の追跡調査期間で、再現する必要がある。

【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。また、パロキセチン治療の最初の 2 週間内で、パニック障害患者のパロキセチンに対する忍容性が、大うつ病性障害患者よりも低い可能性が示された。