

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

不安障害のオーダーメイド薬物療法の可能性
——パニック障害を中心に——

渡邊 崇, 上田 幹人, 佐伯 吉規, 下田 和孝

(獨協医科大学精神神経医学教室)

1. はじめに

不安障害に対しては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が、本邦においても現在、薬物療法の主流になりつつある。SSRI は、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、社会不安障害、強迫性障害といった主な不安障害 (DSM-IV-TR 診断基準) に有効であり、このことは、これらの病態と治療において中枢セロトニン (5-HT) 神経系が重要な役割を持つことを示している。また、これらの疾患は、近年の疫学研究で、遺伝の関与が明らかになっている^{7,9,10,18)}。

以上のことから、不安障害の病態や SSRI の治療反応性において、中枢 5-HT 神経系に関連した遺伝子多型の関与が考えられる。中枢 5-HT 神経は脳幹部の縫線核に細胞体を持ち、扁桃体や前頭前野などに枝を伸ばしている (図 1)^{3,14,19)}。中枢 5-HT 神経は扁桃体の過剰な興奮を抑制する働きがあり、このメカニズムは SSRI の抗不安作用において重要である。これまでに関与が想定された遺伝子多型としては、tryptophan hydroxylase (TPH), 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 受容体などの各種受容体サブタイプ, serotonin transporter (5-HTT), monoamine oxidase A (MAO-A) などの遺伝子多型がある。なかでも、5-HTT 遺伝子多型は SSRI の治療反応性について最も注目された遺伝子多型の 1 つであり、5-HTT gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR), variable number of tandem repeat

(VNTR) などが研究されている。また、5-HT_{1A} 受容体刺激は、K⁺ チャンネル開口による過分極性刺激を生じ、神経活動を抑制する¹⁷⁾。これは、前述の SSRI の抗不安作用において重要であることから、5-HT_{1A} 受容体遺伝子多型の関与も考えられる。しかし、不安障害を対象としたこれまでの 5-HT 関連の候補遺伝子研究 (患者対照研究) では、結果が一致していなかったり、十分な追試がなされていなかったりするなどして結論が出ていない。また、不安障害では SSRI の治療反応性に関連した薬理遺伝学的研究も十分なされていないのが現状である。

本稿では、我々の研究結果を基に、パニック障害を中心に不安障害のオーダーメイド薬物療法の可能性について述べてみたい。

2. 獨協医科大学精神神経医学教室の
薬理遺伝学的研究

我々は、パニック障害専門外来を受診したパニック障害患者 38 例を対象に paroxetine (SSRI) による初期治療を行い、その治療反応性と paroxetine 血中濃度および 5-HTTLPR 遺伝子多型の関連について分析を行った。5-HTTLPR 遺伝子多型には、mRNA の転写活性が高い L allele と低い S allele とがある⁶⁾。

1) 対象

対象は獨協医科大学病院精神神経科外来を受診

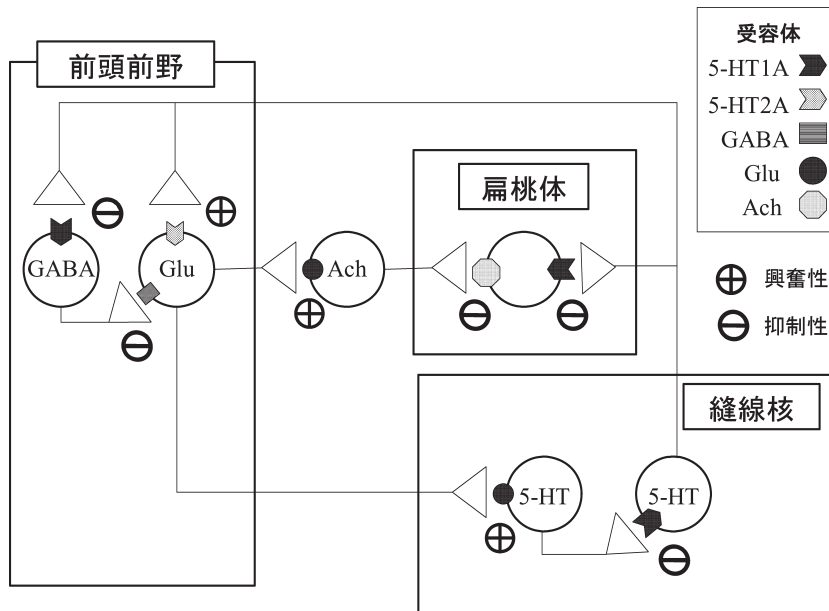


図1 中枢5-HT神経系による扁桃体の抑制経路と前頭前野から縫線核への下行経路^{3,14,19)}

5-HT: 5-hydroxy-tryptamine, GABA: γ -aminobutyric acid, Glu: glutamate, Ach: acetylcholine

した未治療のパニック障害患者38例(DSM-IV-TR診断基準)で、男性=11名、女性=27名であった。平均年齢 \pm SD=34.3 \pm 9.8歳、平均体重 \pm SD=57.3 \pm 11.2kg、広場恐怖を伴うものが27例、伴わないものが11例であった。本研究は獨協医科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。

2) 方法

初期治療として paroxetine 10 mg, 1日1回就寝前投与を2週間行った。症状評価にはパニック障害・広場恐怖専用症状評価尺度である Panic and Agoraphobia Scale (PAS)²⁾を使用し、初診時及び2週間後に評価を行った。2週間後に paroxetine 血中濃度を high-performance liquid chromatography (HPLC) 法⁸⁾にて測定し、薬物動態学的な評価も行った。polymerase chain

reaction (PCR) 法⁶⁾にて5-HTTLPR遺伝子多型の分析を行った。Paroxetine 血中濃度=0で服薬不遵守が疑われた症例、重篤な副作用が出現して脱落した症例は分析から除外した。

3) 結果

初診時、5-HTTLPR遺伝子多型L alleleを持つ群は16例(L/L=1例, L/S=15例), S/S群は22例であった。年齢、性比、体重、重症度などの各因子において2群間で有意差はみられなかった。

最終的に評価対象となったのはL/S genotype=7例, S/S genotype=20例である。L/L genotypeの1例は脱落した。脱落例の内訳は、paroxetine 血中濃度が0で服薬不遵守が疑われたもの=8例、副作用(眠気など)によるもの=2例、評価時血液サンプルが採取できなかったもの=1例であった。

初診時平均 PAS 得点が 21.6 ± 6.9 、2 週間後の平均 PAS 得点が 15.1 ± 6.9 で、2 週間後における平均 PAS 改善率（初診時 PAS - 2 週間後の PAS / 初診時 PAS）は 0.314 ± 0.279 であった。2 週間後の平均 paroxetine 血中濃度は 14.7 ng/mL であった。

重回帰分析（ステップワイズ法）により、PAS 改善率（治療反応性）に影響を与えている因子の分析を行った。その結果、PAS 改善率と paroxetine 血中濃度、5-HTTLPR 遺伝子多型との間に次の回帰式で表される有意な相関がみられ、paroxetine 血中濃度高値と 5-HTTLPR L allele の保有は初期治療反応性を低下させる因子と考えられた。

回帰式：PAS 改善率 = $0.580 - 0.012 \times (\text{paroxetine 血中濃度}) - 0.277 \times (5\text{-HTTLPR ; L/S}=1, \text{S/S}=0)$ [重相関係数 (R) = 0.619, 決定係数 (R²) = 0.384, 有意確率 p = 0.003]

年齢、性別、体重、喫煙本数、常習飲酒、広場恐怖の有無、初診時 PAS 総得点、副作用などの各因子と PAS 改善率との間には有意な相関は認められなかった。

3. 何故 SSRI の血中濃度が高いと初期治療反応性が損なわれるのか？

中枢 5-HT 神経系における SSRI の作用機序としては、まず 2 週間以内の治療初期においては、SSRI は神経細胞の樹状突起部分の 5-HTT に働き、この部分の細胞外 5-HT 濃度を高めると考えられる¹⁶⁾。その結果、この部分にある 5-HT_{1A} 自己受容体からの信号伝達によって、神経細胞の興奮は抑制され、シナプス前部からの 5-HT 分泌も低下し、中枢 5-HT 神経系は一時的に機能が低下すると考えられる¹⁶⁾。

その後、5-HT_{1A} 自己受容体の down regulation によって、脱感作が起これ、自己受容体からの信号が弱まると、神経細胞の興奮が促進され、シナプス前部よりの 5-HT 分泌も増加し、中枢 5-HT 神経系の output が増すことになり¹⁶⁾、この段階に達して SSRI による治療効果が得られると

考えられる。

以上のことから、5-HT_{1A} 自己受容体の down regulation が起これ、脱感作されるまでの治療初期においては、高い paroxetine 血中濃度は中枢 5-HT 神経系の機能低下を増強し、逆に治療反応性を低下させる因子と考えられる。

4. 5-HTTLPR L allele 保有者の初期治療反応性が低いのは何故か？

パニック障害では 5-HT_{1A} 受容体の発現量の低下を介した中枢 5-HT 神経系の機能低下が起これていると考えられる。縫線核は様々な神経系からの入力を受けているが、一つには、前頭前野からの下行経路があり³⁾、これは縫線核内の 5-HT 介在ニューロンを介して、5-HT 神経細胞に 5-HT による入力を行っている (図 1)。この神経入力は前頭前野における 5-HT_{1A} 受容体刺激に対応している³⁾。パニック障害においては、発症に先行するストレスの暴露が関与していることを示唆する報告⁵⁾があるので、この準備段階において、ストレスに対して防衛的に中枢 5-HT 神経系の活動が高まると、介在ニューロンからの神経入力も高まるため、中枢 5-HT 神経細胞体・樹状突起部分にある 5-HT_{1A} 自己受容体の down regulation が促進されると考えられる。このようなパニック障害発症の準備段階において、5-HTTLPR 遺伝子多型 S/S genotype は L/L, L/S genotype に比べて 5-HTT の発現量が低いと想定される。よって S/S genotype は、中枢神経系において細胞外 5-HT 濃度がより高くなり、より 5-HT_{1A} 自己受容体の down regulation が促進されていると考えられる。この結果、S/S genotype のパニック障害患者はより 5-HT_{1A} 自己受容体の発現量が低下しており、SSRI 治療初期においては中枢セロトニン神経系の機能低下が L/L, L/S genotype に比べて起これにくいと考えられる。このように、S/S genotype では、より 5-HT_{1A} 自己受容体の発現量が低下していることから、SSRI の投与による 5-HT_{1A} 自己受容体の down regulation が早く完了して、効果の発

表 1 SSRI+pindolol 併用療法の placebo 対照二重盲検比較試験

うつ病を対象とした SSRI+pindolol, placebo 対照比較試験	症例数	SSRI	SSRI 投与量	pindolol 投与量	投与期間	結果
Tome, et al. (1997)	80	paroxetine	20 mg/日	7.5 mg/日	6 週間	有効
Zanardi, et al. (1997)	63	paroxetine	20 mg/日	7.5 mg/日	4 週間	有効
Bordet, et al. (1998)	100	paroxetine	20 mg/日	15 mg/日	4 週間	初期のみ有効(投与 5, 10 日後)
Zanardi, et al. (1998)	72	fluvoxamine	300 mg/日	7.5 mg/日	6 週間	3, 4 週間後において有効
Berman, et al. (1999)	86	fluoxetine	20 mg/日	7.5-10 mg/日	6 週間	無効
Pérez, et al. (2001)	111	fluoxetine	20 mg/日	7.5 mg/日	6 週間	初期のみ有効(投与 10, 18 日後)

Martinetz らの¹¹⁾ 表を一部改変して使用。

現が早い可能性がある。SSRI を投与してから、5-HT_{1A} 自己受容体の down regulation が完了するまでにおよそ 2 週間かかると考えられている。しかし、SSRI が投与されてから down regulation が完了するまでの期間にも個体差があり、早いケースでは、数日から 1 週間で down regulation が完了して、SSRI の効果が発現するのかもしれない。このようなケースでは 2 週間後の症状評価で、かなりの改善がみられることもありえる。

パニック障害におけるこのような 5-HT_{1A} 受容体の発現量の低下に関する evidence としては、ヒトを対象とした脳 positron emission tomography (PET) 研究の報告がある。Neumeister らは、パニック障害患者は健常対照者に比べ、縫線核、帯状回において 5-HT_{1A} 受容体の発現量が有意に低下していたと報告している¹²⁾。また、健常者にて、5-HTTLPR 遺伝子多型間の比較では、S/S+L/S 群は L/L 群に比べ、全脳領域において、より 5-HT_{1A} 受容体の発現量が低下していたという報告もある⁴⁾。

5. SSRI+pindolol 併用療法のオーダーメイド薬物療法の可能性

このような 5-HT_{1A} 受容体の発現量の差に影響を受ける向精神薬としては、SSRI の他に 5-HT_{1A} 受容体アゴニストや、5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストが考えられる。今回、オーダーメイド薬物療法の候補として SSRI+pindolol 併用療法

に注目した。Pindolol は、本来、 β 受容体遮断薬であるが、5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト作用も有している。

SSRI+pindolol 併用療法については、これまでうつ病を中心に研究がなされてきた (表 1)。治療初期に SSRI が樹状突起部分に作用する点は、うつ病、不安障害の治療において共通である¹⁶⁾。うつ病を対象とした SSRI と pindolol 併用群、placebo 併用群の治療反応性を比較した研究では、表 1 に示すように、pindolol の併用効果において有効、無効と結果が分かれている。最も症例数が多い 2 つの対照試験では、初期のみ有効であったとしている (表 1)。後に Ballesteros らがメタ解析を行ったところ、治療開始 2 週間以内 (10~14 日後) では、pindolol 併用による有効性が認められたが、3 週間後以降には認められなかった¹⁾。

不安障害に対する SSRI+pindolol 併用療法の有効性については結論が出ていない。しかし、これまでの脳 PET 研究では、pindolol の 5-HT_{1A} 受容体占拠率は縫線核にて他の脳領域より有意に高く、pindolol が縫線核に選択性が高いことが示されている^{11,13)}。よって、不安障害においても、pindolol の 5-HT 系薬理作用は、縫線核にて 5-HT_{1A} 自己受容体の down regulation が完了するまでの SSRI 併用療法の初期に限定され、down regulation 完了後は影響しないと考えられる。

また、症例数が少ない研究の結果に違いがあるのは、個体差が非常に大きいためではないかと考えられる。5-HTTLPR 遺伝子多型 L/S, L/L

genotype は、樹状突起部分の 5-HT_{1A} 受容体の発現量が高く、治療初期において SSRI による中枢 5-HT 神経系の機能低下が強くなりやすいことを加味すると、pindolol は 5-HT の自己受容体への結合を遮断することで、L/S, L/L genotype にて、治療初期における SSRI による中枢 5-HT 神経系の機能低下を緩和すると考えられる。

6. SSRI+5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト

併用療法の課題と展望

β 受容体遮断薬としての pindolol の常用量は 15~30 mg であるが、これまでの併用療法の研究の多くは、低血圧などの血管性副作用のリスクを少なくするため 7.5 mg の投与を行っている (表 1)。しかし、近年の脳 PET 研究から、縫線核にて 20% 以上の 5-HT_{1A} 受容体の占有を得るためには 15 mg 以上が必要であるという意見も出ている^{11,13}。このように pindolol の至適用量が未解明であるという問題がある。また pindolol の β 受容体遮断作用による向精神薬理作用がよくわかっていないという問題もある。

よって、他の 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストにも適応があるかもしれない。例えば、現在開発中の抗うつ薬 SB-649915 は、セロトニン再取り込み阻害作用に加えて 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} 自己受容体アンタゴニスト作用を有しており¹⁵、SSRI+pindolol 併用療法よりも適応に優れる可能性がある。

7. ま と め

Paroxetine のパニック障害に対する初期治療反応性に、paroxetine 血中濃度および 5-HTTLPR 遺伝子多型が関与することが示され、想定されるメカニズムについて概説した。このメカニズムに基づいた、SSRI+5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト併用療法の不安障害に対するオーダーメイド薬物療法の可能性として、5-HTTLPR 遺伝子多型 L/S, L/L genotype に対して、SSRI による初期治療反応性の低下を緩和し、また、これ

によって治療中断の防止、アドヒアランスの向上といった効果が期待できることから適応になると考えられた。一方、S/S genotype に対しては、前述の効果が期待できず、SSRI の効果発現が遅くなるだけの可能性が考えられることから、適応にならないと考えられた。

文 献

- 1) Ballesteros, J., Callado, L.F.: Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord*, 79; 137-147, 2004
- 2) Bandelow, B.: Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol*, 10; 73-81, 1995
- 3) Celada, P., Puig, M.V., Casanovas, J.M., et al.: Control of dorsal raphe serotonergic neurons by the medial prefrontal cortex: Involvement of serotonin-1A, GABA (A), and glutamate receptors. *J Neurosci*, 21; 9917-9929, 2001
- 4) David, S. P., Murthy, N. V., Rabiner, E. A., et al.: A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT_{1A} receptor binding in humans. *J Neurosci*, 25; 2586-2590, 2005
- 5) Faravelli, C., Pallanti, S.: Recent life events and panic disorder. *Am J Psychiatry*, 146; 622-626, 1989
- 6) Heils, A., Teufel, A., Petri, S., et al.: Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66; 2621-2624, 1996
- 7) Hettema, J.M., Neale, M.C., Kendler, K.S.: A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 158; 1568-1578, 2001
- 8) Hikida, K., Inoue, Y., Nouchi, E., et al.: Determination of etizolam in human serum or plasma using automated column-switching high-performance liquid chromatography. *Jpn J Clin Chem*, 19; 354-359, 1990
- 9) Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., et al.: The genetic epidemiology of phobias in women: the interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. *Arch Gen Psychi-*

atry, 49 ; 273-281, 1992

10) Kendler, K.S., Myers, J., Prescott, C.A., et al. : The genetic epidemiology of irrational fears and phobias in men. *Arch Gen Psychiatry*, 58 ; 257-265, 2001

11) Martinez, D., Broft, A., Laruelle, M. : Pindolol augmentation of antidepressant treatment : recent contributions from brain imaging studies. *Biol Psychiatry*, 48 ; 844-853, 2000

12) Neumeister, A., Bain, E., Nugent, A. C., et al. : Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci*, 24 ; 589-591, 2004

13) Rabiner, E.A., Bhagwagar, Z., Gunn, R.N., et al. : Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors : PET evidence that the dose used in clinical trials is too low. *Am J Psychiatry*, 158 ; 2080-2082, 2001

14) Santana, N., Bortolozzi, A., Serrats, J., et al. : Expression of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal

cortex. *Cerebral Cortex*, 14 ; 1100-1109, 2004

15) Scott, C., Soffin, E.M., Hill, M., et al. : SB-649915, a novel, potent 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} autoreceptor antagonist and 5-HT re-uptake inhibitor in native tissue. *Eur J Pharmacol*, 536 ; 54-61, 2006

16) Stahl, S.M. : *Essential Psychopharmacology*, 2nd ed. Cambridge University Press, New York, p. 135-364, 2000

17) Stein, C., Davidowa, H., Albrecht, D. : 5-HT_{1A} receptor-mediated inhibition and 5-HT₂ as well as 5-HT₃ receptor-mediated excitation in different subdivisions of the rat amygdala. *Synapse*, 38 ; 328-337, 2000

18) Stein, M.B., Chartier, M.J., Hazen, A.L., et al. : A direct-interview family study of generalized social phobia. *Am J Psychiatry*, 155 ; 90-97, 1998

19) 上田秀一, 榊原伸一, 中館和彦ほか : 攻撃性の神経回路 セロトニンニューロン系を中心に. *臨床精神薬理*, 11 ; 219-226, 2008