

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

SSRIによって惹起される副作用の予測は可能か？

須貝 拓朗¹⁾, 鈴木 雄太郎²⁾, 福井 直樹²⁾, 渡邊 純蔵¹⁾,
小野 信¹⁾, 井上 義政³⁾, 染矢 俊幸¹⁾

1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野, 2) 新潟大学医歯学総合病院精神科, 3) MP テクノファーマ

I. はじめに

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) がわが国で使用されるようになり約10年が経ち、うつ病をはじめ不安障害、強迫性障害など多くの精神疾患薬物療法においてその地位を確立させている。SSRIの臨床効果は従来の抗うつ薬と同等であり、かつ副作用の出現頻度が低いといわれているが、その用法についてはまだ確立された科学的エビデンスがなく、多くの場合臨床家たちの経験と勘にゆだねられているのが現状である。

一般にSSRIによる消化器系副作用の出現は40%にも及ぶとされ、副作用の出現を予測することは患者の服薬アドヒアランスを向上させ、治療を円滑に進める上で重要な課題である。今日まで抗うつ薬の臨床効果、あるいは服薬アドヒアランスの妨げとなる副作用の出現を予測するための客観的指標として注目されてきたものの1つに薬物血中モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) がある。三環系抗うつ薬に関してはすでにTDMに関する研究が蓄積されており、副作用が増大する血中濃度レベルが示されている。例えば nortriptyline や desipramine, amitriptyline などそれぞれに有効治療濃度域 (therapeutic window) があり、抗うつ効果を示す血中濃度のたった5倍の血中濃度上昇で心毒性や中枢神経毒性などが引き起こされるといわれているなど、TDMの有用性はほぼ確立されている。一方、SSRIに関してはTDMも含め、治療効果や

副作用の出現予測を裏付ける科学的エビデンスがまだ十分でなく、現在も国内外においてSSRIとのTDM関連研究に加えてゲノムレベルから薬剤ごとに治療効果や副作用出現の個人差を生じる機序を明確化し、新たな治療法開発に結び付けようとする薬理遺伝学的試みが盛んに行われている。このような背景をふまえ、SSRIによって生じる副作用の予測に関し、主に薬物動態学的観点から血中濃度およびチトクロームP450 (CYP2D6) 遺伝子多型を、また薬力学的観点から抗うつ薬の作用部位であるセロトニントランスポーター (5-hydroxytryptamine transporter 5: 5-HTT) 遺伝子多型と各種セロトニン受容体遺伝子多型を中心とし、現在行われているSSRIを対象とした薬理遺伝学研究およびTDM関連研究について我々の検討結果も追加しながら概括していく。

II. 薬物動態学的因子と副作用

1. SSRIの血中濃度と用量

三環系抗うつ薬においては有効治療濃度域が示され、副作用に関してもそのリスクが増大する血中濃度のレベルが示されているが、SSRIの血中濃度と副作用出現の関連性について検討した報告は少ない。

Bersleyらは fluoxetine で治療したうつ病患者について検討し、fluoxetine 血中濃度が嘔気や不眠、めまいなどの副作用出現に関連していなかったと報告している¹⁾。一方、Montgomeryらは、

同じく fluoxetine において、血中濃度が高くなればなるほど嘔気などの副作用出現のリスクが高くなるとしている⁷⁾。Fluvoxamine については Kasper らが、臨床効果または用量と fluvoxamine 血中濃度との関連は認められなかったものの、副作用に関しては血中濃度が高くなるほど出現するリスクが高くなったとしている⁹⁾。しかしながら Hartter らは、同じく fluvoxamine による嘔気や眠気などの副作用出現と fluvoxamine 血中濃度との間に相関は認められなかったとし³⁾、Gerstenberg らも fluvoxamine 血中濃度と臨床効果との間には正の相関が認められたが、副作用出現との間には相関がなかったとしている²⁾。Paroxetine では Jenner らが、poor metabolizers において paroxetine 血中濃度の上昇に伴い、抗コリン系の副作用が出現しやすいと報告している⁴⁾。当施設においても paroxetine 血中濃度と嘔気の出現についての検討を行ったが、有意な関連性を認めることはできなかった。

これまでのところ SSRI に関する血中濃度と副作用出現の関連については結果の相反する報告が続いており、統一した見解は得られていない。また、SSRI による眠気や体重増加、性機能障害など日常生活への影響が心配される副作用についても、各 SSRI 血中濃度との関連性を検討した報告は少なく、自験例においても paroxetine による眠気と血中濃度との間に関連はなかった。

SSRI の用量については、副作用の出現に与える影響についての関連性を明示した報告はない。しかしながら薬剤性副作用の出現においては、投与された薬剤そのものの血中濃度が異常な増加を示すことによるものがあり、薬物血中濃度を規定する因子の1つとして薬物用量がある以上、用量増減の仕方には注意が必要であろう。副作用出現の軽減を目的とした至適用量の設定についても今後併せて検討を重ねていく必要があると思われる。

2. チトクローム P4502D6

チトクローム P4502D6 (CYP2D6) は、paroxetine や fluoxetine の代謝に関わる酵素であり、

この酵素活性に影響を与えるいくつかの遺伝子多型が知られている。

我々はこれまでに paroxetine および fluvoxamine の血中濃度と CYP2D6 遺伝子多型との関連を検討し、CYP2D6 の変異アレルである *10 (2D6 の活性低下) または *5 (2D6 の活性欠損) を持つ群が、変異アレルを持たない群と比較して明らかに血中濃度が高くなることを確認した¹³⁾。この結果から我々は、CYP2D6 遺伝子多型が SSRI の副作用発現に影響を及ぼしている可能性を考え、paroxetine と fluvoxamine それぞれについて、CYP2D6 遺伝子多型と嘔気を中心とした消化器系副作用発現との関連を検討した。Paroxetine 誘発性の嘔気に関して、78 名のうつ病患者を CYP2D6 の変異アレル数によってそれぞれ 0 個、1 個、2 個持つ 3 群に分け、嘔気出現の有無との関連を比較したところ、各群間において嘔気の出現に明らかな差は認められなかった。また対象を lower metabolizers (LMs: *1/*1 or *1/*10) と normal metabolizers (NMs: *10/*10, *1/*5 or *5/*10) の 2 群に分けて同様の比較をおこなったが、3 群間での比較と同様に嘔気出現と CYP2D6 遺伝子多型との間に関連性を見出すことはできなかった¹⁴⁾。一方、うつ病患者 100 名を対象として fluvoxamine により惹起される嘔気を中心とした消化器系副作用の出現と CYP2D6 遺伝子多型との関連について検討したところ、LMs 群が NMs 群に比して明らかに消化器系副作用の出現頻度が高いという結果を得た¹⁵⁾ (図 1)。しかし、日本人うつ病患者を対象とした Gerstenberg らの検討では、CYP2D6 遺伝子多型は fluvoxamine に対する副作用出現や治療反応性に影響を及ぼさなかったと報告されている²⁾。主に CYP2D6 によって代謝される抗うつ薬を対象に、副作用出現や治療効果を後方視的に検討した報告によれば、副作用出現群で poor metabolizers (PMs) が有意に多く、治療に反応しにくい群では ultrarapid metabolizers が有意に多かったとされており¹²⁾、この結果は我々がおこなった fluvoxamine と消化器系

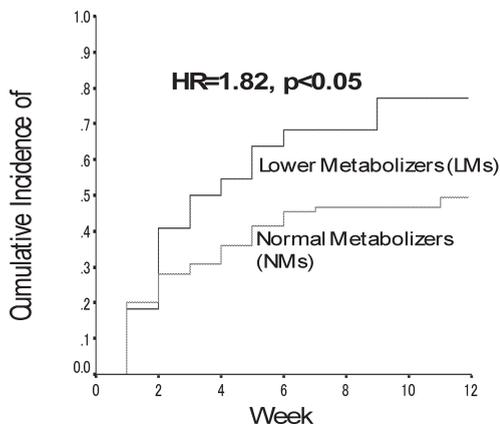


図1 Effect of the CYP2D6 genotype (Suzuki, et al.: Neuropsychopharmacology, 2006)

副作用出現との検討結果に矛盾していない。

CYP2D6 は SSRI をはじめとした多くの抗うつ薬の薬物代謝に関与している。その遺伝子多型は様々な抗うつ薬の血中濃度に影響を与えることから、副作用の出現機序に何らかの関連があることが推測されるが、今のところ統一された見解は得られていない。CYP2D6以外にも、CYP1A2 や CYP2C19 などの SSRI 代謝に関与すると考えられている他の CYP ファミリー遺伝子多型については、これまでのところ SSRI によって惹起される副作用出現との関連性を検討した報告はない。

III. 薬力学的因子と副作用

1. セロトニン・トランスポーター

プロモーター領域の 5-HTTLPR は 20~23 bp の繰り返しを 14 回持つ S 型 (short type) と 16 回持つ L 型 (long type) が存在し、*in vivo* の研究において L 型は S 型よりプロモーター活性や 5-HT の転写活性が高いことが報告されて以降、5-HTTLPR とうつ病または抗うつ薬との関連研究が注目を集めるようになった。Takahashi らは 5-HTTLPR と fluvoxamine による嘔気出現の関連を検討しているが、両者に有意な関連性は認められなかったと報告している¹⁶⁾。一方で Perlis

らは 5-HTTLPR と fluoxetine による不眠と焦燥感の発現の関連を検討し、S 型が不眠・焦燥のリスクファクターになると報告している¹¹⁾。Murphy らは paroxetine について、S/S 型で嘔気を中心とした消化器系副作用による中断例が増加したが、mirtazapine については逆に L/L 型で副作用による試験中止例が増加したことを報告している⁸⁾。また Kato らは fluvoxamine と paroxetine を対象として 5-HTTLPR と嘔気の重症度、あるいは消化器系副作用や性機能障害、めまい、頭痛など様々な副作用の重症度との関連を検討しているが、いずれも有意な関連性は認められなかったとしている⁹⁾。最近では 5-HTTLPR に関して、14, 16 回の繰り返し以外にも、15, 19, 20, 22 回などの繰り返し多型が存在することが報告されており、さらに S 型を有する群と L 型を有する群との間に 5-HTT の発現に関して差を認めなかったとする報告などもあるため、今後 5-HTTLPR が 5-HTT の発現に与える影響についてもさらなる検討が必要である。

第 2 イントロンにおける可変性縦列重複配列数 (variable number of tandem repeats: VNTR) は、16~17 bp の繰り返し数が 9 回、10 回、12 回のアレルが存在し、9 回と 10 回を S 型、12 回を L 型アレルとする場合が多く、これらの繰り返し多型も、*in vitro* での転写活性、5-HTT 発現量や 5-HTT 再取り込み能に影響を与える可能性が示唆されている。VNTR と SSRI による副作用出現の関連については、Takahashi らが VNTR 多型と fluvoxamine 投与群における嘔気の出現に関して検討しているが、いずれの遺伝子多型ならびにアレル頻度も、嘔気出現の有無との関連を示さなかったとしている¹⁶⁾。

5-HTT 遺伝子多型と各 SSRI による様々な副作用出現との関連を検討した研究結果はまだ一致した見解に乏しく、今後さらなるデータの蓄積が望まれるところである。

2. セロトニン受容体

5-HT_{1A} 受容体については SSRI の副作用出現

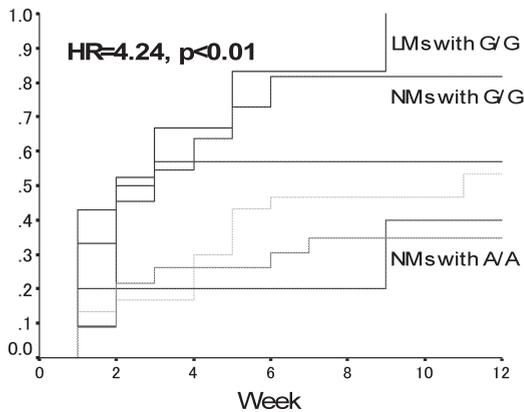


図2 Combination Effect of the 5-HT_{2A} receptor and the CYP2D6 gene polymorphism (Suzuki, et al.: Neuropsychopharmacology, 2006)

との関連を検討した報告はないが、治療効果との関連についてはいくつかの報告が散見される^{15,18)}。我々の検討では paroxetine による嘔気、眠気、口渇、不安などの副作用と 5-HT_{1A} Gly272Asp 遺伝子多型との間に有意な関連性は認められなかった。

5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型では exon 1 に位置する 102 T/C 多型と、プロモーター領域における -1438A/G 多型が抗うつ薬治療との関連において主な研究対象となっている。機能的多型である -1438A/G 多型は 5-HT_{2A} 受容体の発現に影響を及ぼすとされている¹⁰⁾。この 2 つの多型はほぼ完全な連鎖不平衡の関係にあるため、102 T/C 多型は機能的にはサイレントな多型であるものの、プロモーター領域の -1438 A/G 多型を対象とした解析は間接的に 102 T/C 多型をみていることになる。Murphy らは paroxetine に関して、102 T/C 多型の C/C 型と副作用の重症度や副作用による治療中断例の増加が相関していたと報告している⁹⁾。一方、我々は fluvoxamine において、-1438A/G 多型が fluvoxamine の消化器系副作用の出現に与える影響を調べたところ、Murphy らの報告と同様に G アレルを有する群で有意に嘔気・嘔吐などの消化器系副作用の出現頻度が高いという結果を得た。さらに我々は前述の

CYP2D6 遺伝子多型と 5-HT_{2A}-1438A/G 多型の両者が消化器系副作用の出現に与える影響を併せて検討したところ、CYP2D6 遺伝子多型で LMsws を示し、かつ 5-HT_{2A}-1438A/G 多型の G アレルをホモで有する群は、NMsws かつ A アレルをホモで有する群と比較して 4 倍以上も消化器系副作用が出現するリスクが高くなるという結果を得た¹⁵⁾ (図 2)。これに対して Kato らは、同じ -1438 A/G 多型が嘔気または消化器系症状を含むすべての副作用に与える影響を paroxetine と fluvoxamine について検討したところ、paroxetine 投与患者のみにおいて、副作用の出現率が高かったと報告している⁶⁾。しかし、Yoshida らがおこなった -1438A/G 多型と fluvoxamine による嘔気出現との関連を検討した研究では、両者に有意な相関は認められなかった¹⁷⁾。

5-HT₃ 受容体に関して我々は、paroxetine 内服中のうつ病患者 78 名を対象とし、5-HT_{3A} 受容体 Pro16Ser および C195T 遺伝子多型と 5-HT_{3B} 受容体 Tyr129Ser 遺伝子多型が paroxetine 誘発性の嘔気と与える影響についての検討をおこなった。5-HT_{3A} 受容体 Pro 16 Ser および C 195 T 遺伝子多型に関しては嘔気出現との間に有意な関連性を見出すことはできなかったが、5-HT_{3B} 受容体 Tyr129Ser 遺伝子多型において Tyr アレルをホモで有する群は Ser アレルを有する群に比して 3.95 倍嘔気発現のリスクが高いという結果を得た¹⁴⁾ (表 1)。一方、Kato らは 5-HT_{3A} 受容体 C178T 遺伝子多型および 5-HT_{3B} 受容体 100-102 AGGins/del 遺伝子多型のいずれにおいても、paroxetine または fluvoxamine によって出現した副作用との間に相関は認められなかったと報告している⁶⁾。

このほかにも 5-HT₆ 受容体に関して SSRI の治療反応性との関連を検討した報告が散見されるものの、副作用出現との関連について検討した報告はない。5-HTT 遺伝子多型と同じく今後症例数をさらに増やし、各 SSRI に対する同様の検討が必要である。

表1 5-HT_{3B} 受容体 Tyr129Ser 遺伝子多型と嘔気

	5-HT _{3B} Tyr129Ser					
	Tyr/Tyr	Tyr/Ser	Ser/Ser	<i>P</i>	Tyr/Ser+Ser/Ser	<i>P</i>
Sex (M/F)	16/19	10/26	2/5	0.264	12/31	0.103
Age (y.o.)	36.3 [11.5]	38.9 [15.1]	46.1 [16.6]	0.099	40.1 [15.4]	0.267
Daily dose of PRX (mg/day)	21.4 [10.6]	21.9 [10.5]	21.7 [9.5]	0.400	22.8 [10.5]	0.939
Concentration of PRX (ng/mL)	37.6 [46.9]	66.4 [99.2]	95.0 [77.2]	0.124	71.1 [96.6]	0.064
Nausea <+> (n=15)	11	4	0		4	
%	73.3	26.7	0.0	0.038*	26.7	0.014*
Nausea <-> (n=63)	24	32	7		39	
%	38.1	50.8	11.1		61.9	
Mean score of severity of nausea	0.5 [0.9]	0.1 [0.5]	0 [0]	0.030*	0.1 [0.4]	0.009*

〔 〕=SD, ()=%,

(Sugai, et al.: The Pharmacogenomics Journal, 2006)

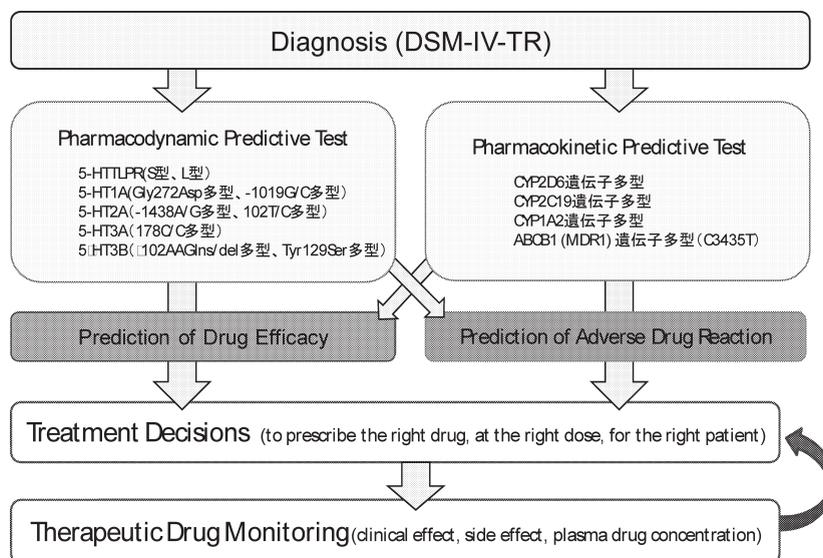


図3 Pharmacogenetics, TDM を活用した精神科薬物治療

〔小野 信, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: 精神科治療学, 23 (3), 2008 より改変〕

IV. 薬理ゲノム学的アプローチの現状と 今後の課題

これまでにも多くの薬理遺伝研究で単一の遺伝子と臨床効果,あるいは副作用出現との関連が検討され,いくつかの生物学的マーカーが同定されてきたが,異なる生物学的経路に参与する遺伝子間には相互作用が存在する.1つの臨床表現型には多くの遺伝子が関与し,単一の遺伝子解析では

多因子が関与する表現型の解析の感受性が落ちてしまうという問題がある.

近年では包括的・網羅的に遺伝子多型を解析し,臨床効果予測または副作用の出現予測においてより有用な遺伝子マーカーを見出すための薬理ゲノム学的アプローチが注目されるようになってきている.今後は未だ研究対象となっていない遺伝子マーカーの同定が期待され,遺伝子間の相互作用を想定

した解析方法の確立が重要となる。ゲノム因子だけでなく、社会的因子や環境的因子における多様性を考慮することも重要であり、このようなアプローチを可能とする大規模なデータベース (UK バイオバンク, エストニアン・ゲノムプロジェクト) が注目されている。今後はこれら大規模なデータベースを利用したゲノム研究を行うためにはバイオバンク全体でのデータの変換や共有を可能とするような情報の標準化が必要である。

おわりに

我々臨床家は精神科領域に限らず、科学的根拠に基づいた医療の適正化と患者の負担軽減を目的としたオーダーメイド医療を実現する必要がある。しかし上述のように、薬理遺伝学的な見地から SSRI の副作用出現を予測しようという試みはまだ発展途上段階であり、臨床に応用できるデータは乏しいのが現状である。

最後に我々が提案するひとつの将来的な精神科薬物療法モデルを提示する (図 3)。これは診断が付いた時点で、各個人ごとに薬力学的因子および薬物動態学的な因子について検討し、予測される臨床効果あるいは副作用に出現予測が行われるというものである。その上で患者さんにとって最も適した薬剤の選択をおこない、あわせて血中濃度も測定し適切な用量設定をおこなっていければと考えている。

文 献

- 1) Beasley, C.M. Jr, Bosomworth, J.C., Wernicke, J.F.: Fluoxetine: relationships among dose, response, adverse events, and plasma concentrations in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull*, 26 (1) ; 18-24, 1990
- 2) Gerstenberg, G., Aoshima, T., Fukasawa, T., et al.: Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 167 (4) ; 443-448, 2003
- 3) Hartter, S., Wetzel, H., Hammes, E., et al.: Serum concentrations of fluvoxamine and clinical effects. A prospective open clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 31 (5) ; 199-200, 1998
- 4) Jenner, P.N.: Paroxetine: an overview of dosage, tolerability, and safety. *Int Clin Psychopharmacol*, 6 (Suppl 4) ; 69-80, 1992
- 5) Kasper, S., Dotsch, M., Kick, H., et al.: Plasma concentrations of fluvoxamine and mirtazapine in major depression: implications on therapeutic efficacy and side effects. *Eur Neuropsychopharmacol*, 3 (1) ; 13-21, 1993
- 6) Kato, M., Fukuda, T., Wakeno, M., et al.: Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology*, 53 (4) ; 186-195, 2006
- 7) Montgomery, S.A., Baldwin, D., Shah, A., et al.: Plasma-level response relationships with fluoxetine and zimelidine. *Clin Neuropharmacol*, 13 (Suppl 1) ; S71-75, 1990
- 8) Murphy, G.M. Jr, Hollander, S.B., Rodrigues, H.E., et al.: Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (11) ; 1163-1169, 2004
- 9) Murphy, G.M. Jr, Kremer, C., Rodrigues, H.E., et al.: Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*, 160 (10) ; 1830-1835, 2003
- 10) Parsons, M.J., D'Souza, U.M., Arranz, M.J., et al.: The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry*, 56 (6) ; 406-410, 2004
- 11) Perlis, R.H., Mischoulon, D., Smoller, J.W., et al.: Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry*, 54 (9) ; 879-883, 2003
- 12) Rau, T., Wohlleben, G., Wuttke, H., et al.: CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. *Clin Pharmacol Ther*, 75 (5) ; 386-393, 2004
- 13) Sawamura, K., Suzuki, Y., Someya, T.: Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*, 60 (8) ;

553-557, 2004

14) Sugai, T., Suzuki, Y., Sawamura, K., et al.: The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine. *Pharmacogenomics J*, 6 (5); 351-356, 2006

15) Suzuki, Y., Sawamura, K., Someya, T.: Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and Cytochrome P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 31 (4); 825-831, 2006

16) Takahashi, H., Yoshida, K., Ito, K., et al.: No association between the serotonergic polymorphisms

and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12 (5); 477-481, 2002

17) Yoshida, K., Naito, S., Takahashi, H., et al.: Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT 2A receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine. *Neuropsychobiology*, 48 (1); 10-13, 2003

18) Yu, Y.W., Tsai, S.J., Chen, T.J., et al.: Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry*, 7 (10); 1115-1119, 2002
