

特集 抗うつ薬の適切な使用法をもう一度考えてみる

日本人うつ病患者における抗うつ薬の反応予測と使い分け

加藤 正樹

フルボキサミンが上市された SSRI 元年から 17 年が経過し、本邦でも数種類の新規抗うつ薬が臨床で使えるようになった現時点においても、3~4 割程度の患者は十分な期間の治療でもよくならない。一般化されたうつ病全般のエビデンスだけでは対応できない患者に対して、そこを補うべく、患者背景、うつ症状の特質、遺伝的背景を知ること、抗うつ薬の選択をより適切なものにできないだろうか？ これまでに行われている抗うつ薬とうつ病の改善を検討したメタ解析には日本人を対象にした試験はほとんどなく、欧米人を対象にしたものが中心であるが、臨床的・社会的背景や薬物動態、遺伝子背景が異なる日本人でもその結果を参考にしてよいのだろうか？ 本稿では、我々が日本人うつ病患者を対象に行ったうつ病個別化治療アルゴリズムの構築、すなわち“それぞれの患者での抗うつ薬の適切な使い分け”を目的とする一連の RCT 研究、フルボキサミン vs パロキセチン、パロキセチン vs ミルナシプラン、SSRI vs ミルタザピンの結果を紹介し、日本人に適切なうつ病治療をどのように考えていけばよいのか、現時点で提案できる抗うつ薬の使い分けと治療反応予測の可能性について概説する。

<索引用語：抗うつ薬，予測，早期反応性，遺伝因子，個別化治療>

はじめに

うつ病は生涯有病率が10%，さらにその15%が自殺と関連しているとされ、社会的、個人的にその対策が急務とされる疾患である。しかしながら、フルボキサミンが上市された選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）元年から17年が経過し、本邦でも数種類の新規抗うつ薬が臨床で使えるようになった現時点においても、3~4 割程度の患者は十分な期間の治療でもよくならない。臨床家は経験に基づいた主観的なさじ加減で治療薬を選択するのが一般的であり、その結果、運がよければ速やかな改善に成功し、そうでなければ、効果不十分、副作用などの長い道のりを経て、ようやく適切な治療薬にたどり着くことになる。2,515 人を含む7つのデュロキセチンの治験データより、二重盲検ランダム化比較試験（double-

blind randomized controlled trial：RCT）を対象にした SSRI/セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の治療反応性の経時的な軌跡を検討した研究によると、図1に示すように SSRI/SNRI 治療群はプラセボより有意に良好な反応を示す症例が全体の76%であったのに対し、プラセボよりも反応性が明らかに悪く、ほとんど改善していない症例が24%いることが示された²⁾。このほとんど改善していない24%の症例にはプラセボ投与、つまり抗うつ薬を投与しない方がましであった可能性もある。さらに、平均をみると改善しているようにみえる、経時変化が良好な76%のうち35%は non-responder、つまりハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Depression Rating Scale：HAM-D）において50%以下しか改善していなかった。このように抗うつ薬への治

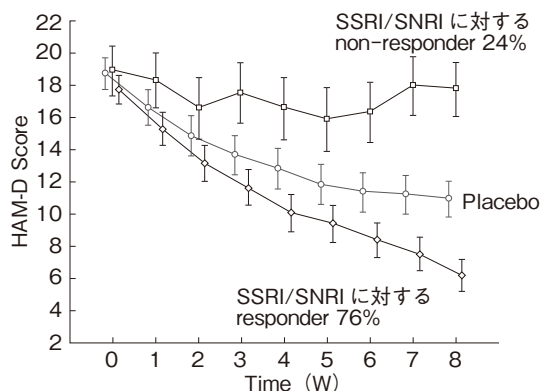


図1 Duloxetineの臨床治験における、うつ症状の改善経過

7つのRCT, N=2515のpooled analysis, 対象の74%が実薬群, 26%がプラセボ群で, 実薬の62%がデュロキセチン, 38%がSSRIである。

(文献2より引用)

療反応には大きな個人差があり, すべての人によく効く薬といった理想を抱くことは難しいことがわかる。それぞれの患者に適切な薬剤の使い分けができれば理想的と考えるが, どのように使い分けたいのだろうか? 本稿では抗うつ薬の治療反応予測や使い分けにエビデンスやデータをどのように利用したらよいか, 我々が行ってきた日本人うつ病患者を対象としたRCTの結果を交えながら, その考え方を概説したい。

I. 症状と経過の把握

抗うつ薬の使い分けの話に入る前の準備段階として, うつ症状で苦しんでいる目の前の患者の具体的な症状は何で, その重症度はどの程度か, また, その症状はいつから継続していて, 今, 服用中の抗うつ薬でどれだけ変化したかと思いついたとき, きちんと把握できるようにしておく必要がある。よほど記憶力のよい人は別として, カルテの記載だけでは, そのような情報を正確に思い出すのは難しいため, 診察ごとにうつ症状の重症度を定量化・数値化しておくことが大切である。HAM-Dやモンゴメリー-アズバーグうつ病評価尺度(Montgomery-Åsberg Depression Rating

Scale: MADRS)といった客観的な評価尺度は臨床試験などで用いられる理想的な尺度だが, 多忙な外来中に全ての患者をこれらの評価尺度で評価することは現実的ではない。そこで自記式評価尺度である, 簡易版抑うつ症状尺度(Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report: QIDS-SR)やPatient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)を利用してみることを勧めたい。この質問紙を診察前に受付で渡すことで, 待ち時間を利用して記入でき, 診察時にはすでに重症度の大まかな評価が可能となる。自記式の主観的評価なので, 不安や自責などの症状によるバイアスで点数が多少増減する部分もあるが, 現在のうつの各症状の確認や過去からの経緯を大まかに評価できる。薬剤の反応予測, 使い分けの前に, このようなツールを利用し, 症状と経過を評価することがまず必要である。

II. 標準データから個別化治療に

2011年に発表されたミルタザピンと他の抗うつ薬を比較したメタ解析の結果をどう解釈するかを考えてみたい⁶⁾。治療開始2週後では, ミルタザピンは反応(評価スケールで50%以上の改善)率や寛解(HAM-D総スコア合計が7点以下)率がSSRI(12試験2,626名の解析: 反応率OR=1.57; 1.30~1.88, NNT=13, 寛解率OR=1.82; 1.36~2.44, NNT=21)やSNRI(2試験415名の解析: 反応率OR=2.29; 1.45~3.59, NNT=7, 寛解率OR=2.34; 1.07~2.44, NNT=13)に対して有意に優れていたが, 6~12週後では反応率においては有意差を保っていたものの, そのエフェクトサイズは小さくなっており(対SSRI: OR=1.19; 1.01~1.39, NNT=26, 対SNRI: OR=1.53; 1.03~2.25, NNT=10), 寛解率に至っては有意差がなくなり同等の効果となっている。ここまでの結果で, ミルタザピンはSSRIやSNRIに比べて若干効果発現が速いことがわかる。それでは, 忍容性に関してはどうだろうか? 有害事象による試験からの脱落率に関しては, SSRI, SNRIとミルタザピンとの間に差は認められていない。この

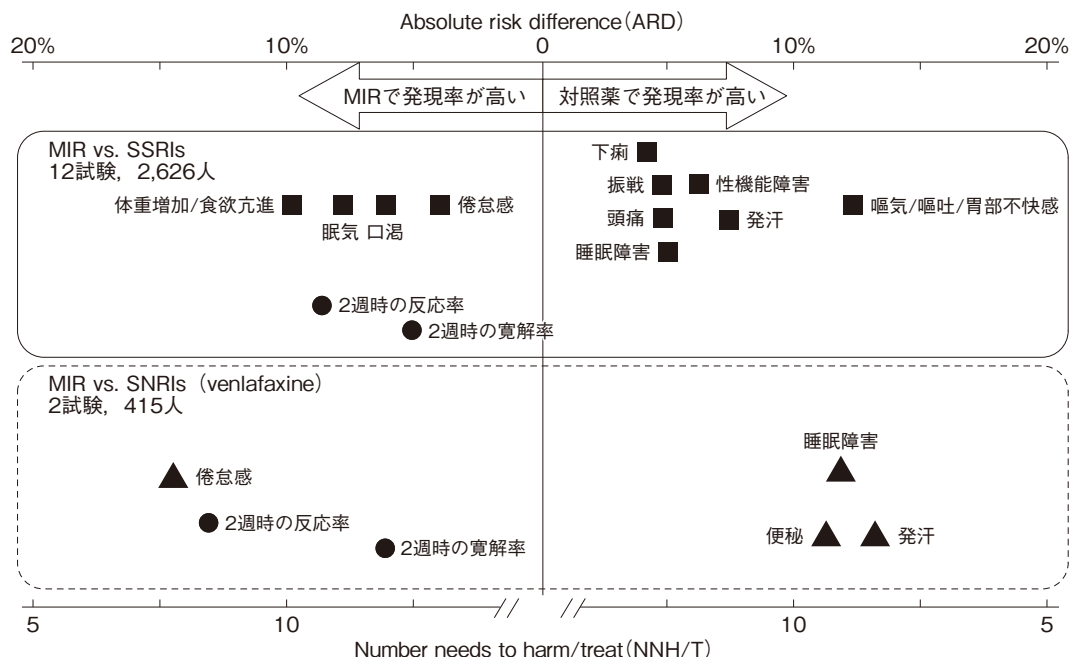


図2 抗うつ薬のリスクとベネフィット：Mirtazapine (MIR) と SSRI/SNRI の比較

上部スケールは absolute risk difference, 下部スケールは有害事象に関しては number needs to harm, 効果に関しては number needs to treat を示す。(文献6のデータより筆者が作成)

論文ではさらに、詳細な有害事象を報告している論文よりデータを抽出し、各薬剤におけるそれぞれの有害事象の発現頻度をメタ解析している。その結果より薬剤間の有害事象発現頻度に有意差が認められた症状を、筆者が抽出し、その absolute risk difference (ARD) と number needed to harm/treat (NNH/T) を計算しビジュアル化したものを図2に示す。上段が SSRI, 下段が SNRI との比較結果で、左に挙げてある項目はミルタザピンで発現頻度が有意に高く、右の項目は対照薬で発現頻度の高いものである。両端に行くほど NNH/T は小さくなり、発現頻度の差は大きくなることを示す。ミルタザピンは SSRI に比べて体重増加/食欲亢進(11 試験, 2,604 名, NNH=11), 眠気(11 試験, 2,604 名, NNH=13)の発現頻度が高く大きな差があり、一方で SSRI では吐き気/嘔吐/胃部不快感(11 試験, 2,604 名, NNH=8), 発汗(5 試験, 1,342 名, NNH=14)などがミルタザピンよりも大きく頻度が高いことがわかる。

SNRI の対照薬はベンラファキシンのみで、各解析1~2試験の解析であり、体重増加/食欲亢進は評価した試験がないためメタ解析が行われておらず、眠気の評価は1試験157名で有意差なし、吐き気/嘔吐/胃部不快感は2試験415名の解析で有意差なしであった。一方で有意差を認めたのは、倦怠感(1試験, 258名, NNH=7)がミルタザピンで発現頻度が高く、発汗(1試験, 156名, NNH=6)と睡眠障害(1試験, 258名, NNH=8)、便秘(1試験, 156名, NNH=9)の発現頻度がSNRIで高かった。SNRI に関しては試験数が少ないので結果の解釈に注意が必要だが、SSRI に関しては我々が臨床で感じている印象を再確認するものであった。またミルタザピンの眠気や体重増加・食欲亢進などの有害事象は一方で、不眠や食欲減少などの症状を呈する患者にとってはよい作用、つまり効果とみることもできる。効果に関しては全体の改善と寛解のみでしか評価できないことの多いメタ解析を、有害事象の症状から有用性を考

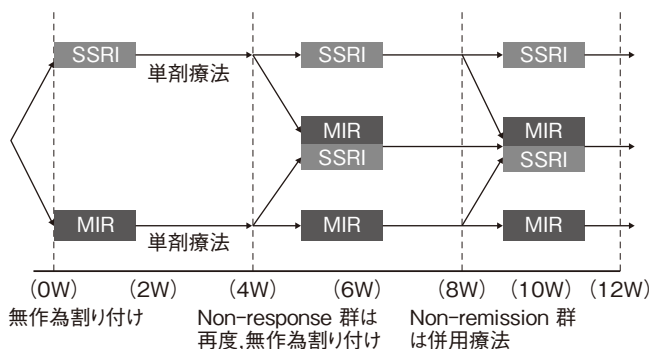


図3 Genetic Utility Needed for Depression Antidepressant Medication (GUNDAM) study のデザイン

現在のうつ病エピソードが未治療である大うつ病性障害患者 (DSM-IV) を無作為にミルタザピンもしくは SSRI に割り付け 2 週間有効用量まで増量後、4 週時点で responder は同治療を継続し non-responder は無作為に単剤治療継続群もしくは SSRI+ミルタザピン併用療法群に割り付けられる。さらに治療後 8 週時で非寛解かつ単剤治療を受けている患者は SSRI+ミルタザピン併用療法とする。

える解釈の 1 例である。このメタ解析結果より、ミルタザピンは早期の寛解を必要とし、不眠や食欲低下の顕著な患者には SSRI よりも有用であり、一方で眠気や過鎮静には注意を払う必要がある、あるいは、体重増加が気になる症例には SSRI が有用と解釈でき、症状に応じた個別化治療ができる。しかしながら、このメタ解析には日本人を対照とした試験は含まれていない。このメタ解析の結果は日本人でもあてはまるのだろうか。

Ⅲ. 日本人を対象とした RCT

我々は、日本人を対象にした Genetic Utility Needed for Depression Antidepressant Medication (GUNDAM) study という RCT を計画し、現在約 150 名の患者のフォローを終了し、データ解析をすすめている。この試験のデザインを図 3 に示す。現在のうつ病エピソードが未治療である大うつ病性障害患者 (DSM-IV) を無作為にミルタザピンもしくは SSRI に割り付け 2 週間有効用量まで増量後、4 週時点で responder は同治療を継続し non-responder は無作為に単剤治療継続群もしくは SSRI+ミルタザピン併用療法群に割り付けられる。さらに治療後 8 週時で非寛解かつ

単剤治療を受けている患者は SSRI+ミルタザピン併用療法とする。つまり、SSRI とミルタザピンの第 1 選択薬としての有用性の比較と、治療反応が不十分な症例をどの時点で (4 週もしくは 8 週) 両薬剤の併用療法を行うことが単剤療法よりも有用かを検討する試験である。うつ症状の評価は HAM-D と QIDS で行い、副作用評価は Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) side effect rating scale で行った。他にも遺伝子変異や発現量、miRNA、メチレーションなどのバイオマーカー、気質や過去の虐待歴などを解析・評価している。本試験の途中解析の結果の一部、両群約 70 名、治療開始時の HAM-D が約 20 点の症例の 2 週、4 週時点の結果において、2 週時の寛解率 (NNT=7) と HAM-D 減少率において、ミルタザピン群が有意により反応を示し、4 週時には、寛解率、HAM-D 減少率のどちらの有意差もなくなり同等の有効性が示され、メタ解析の結果と一致していた。まだ試験の結果を論文として公表していないので、詳細な結果の紹介はできないが、バイオマーカーや患者背景、気質などにより、薬理作用の異なるミルタザピンと SSRI の個別化治療に貢献できるよう解析を継続していく予

定である。このように、途中経過ではあるが、日本人においてもメタ解析の結果と同様にミルタザピンは SSRI よりも効果発現が速いことが示唆された。

IV. 治療反応予測

臨床現場で得られる情報であるうつ症状の特性により、治療反応の予測や抗うつ薬の使い分けができないかを検討した試験の中から、最近報告されたうつ病患者を対象とした大規模 RCT である iSPOT-D 試験の結果に注目してみたい。iSPOT-D は未治療のうつ病患者 1,008 人をエスシタロプラム、セルトラリン、ベンラファキシン XR に各 336 名無作為に割り付け、治療前と治療後経時的に、うつ病の重症度、認知機能（エモーションタスク・シンキングタスク）、脳波、自律神経の評価を行い、さらに遺伝子や幼少期のトラウマ、うつ病のサブタイプ、気質などを評価し、治療反応性との関連を検討した大変興味深い研究である。その結果の 1 つとして、HAM-D の下位項目においてグループ分けされた“不安を伴ううつ病”や“メランコリーの特徴を伴ううつ病”“非定型の特徴を伴ううつ病”の治療反応性が報告されている¹⁾。“不安を伴ううつ病”は HAM-D の下位項目である精神的不安、身体的不安、消化器系身体症状、一般身体症状、心気症、病識の合計、最大で 18 点の項目の合計が 7 点以上と定義され、“不安を伴ううつ病”と“不安を伴わないうつ病”との間で、治療開始後 8 週の治療反応性に有意な違いが認められていない。また、“メランコリーの特徴を伴ううつ病”“非定型の特徴を伴ううつ病”などを含むうつ病のどのサブタイプ間においても治療反応性に違いはなく、さらに 3 種類の抗うつ薬間でも差が認められなかった。この試験の対象も欧米人であり日本人は含まれていないため我々の同様の検討を紹介する。我々がこれまでに行ったうつ病患者 168 人を評価した 2 つの RCT^{3,4)}で、同様の定義を用いた“不安を伴ううつ病”と治療反応性との関連を検討した結果においても、不安の有無による治療反応性の違いは認められなかった。同じ下

位項目において 10 点以上を“不安を伴ううつ病”とする定義も一般的に用いられるため、10 点を境界とし不安を再定義してみると、“不安を伴ううつ病”が伴わないものよりも症状改善率が悪い傾向が認められたものの、“不安を伴ううつ病”の症例数が不十分なこともあり有意差は認められていない。薬剤別に検討したところ、“不安を伴ううつ病”では治療反応性にある程度の差が認められたが、統計学的に有意な結果ではなかった。一方で“不安を伴わないうつ病”に関しては、パロキセチンが、ミルナシプランやフルボキサミンよりも有意に良好な改善を示していた。これら、RCT の結果においては、“不安を伴ううつ病”が“不安を伴わないうつ病”と治療経過に差がないとの結果となったが、これらの試験で使用されている“不安を伴ううつ病”の定義と DSM-5 で新たに追加された“不安性の苦痛を伴ううつ病”の定義は異なることに注意が必要で、“不安性の苦痛を伴ううつ病”に関しては、薬剤間の治療反応性を比較したエビデンスはないため、今後、RCT などにおいて有用性を評価したエビデンスが蓄積されることに期待したい。

うつ症状の特徴以外の治療反応予測の臨床因子として、“早期治療反応性（early partial improvement：EPI）”で予測できる可能性が指摘されている。6,562 名を含む 41 試験をメタ解析した結果、2 週間の治療で HAM-D の点数が 20% 以上の改善を EPI と定義すると、EPI の 5～8 週後の寛解・反応に対する予測因子としての陽性的中率はそれぞれ 19～28% および 43～60%、陰性的中率はなんと 95～100% および 82～96% ということであった⁵⁾。つまり、ある抗うつ薬で 2 週間治療して HAM-D が 20% 改善していない患者に対して、同じ抗うつ薬を 5～8 週間継続しても 95～100% は寛解に至らず、82～96% は HAM-D の点数において 50% の改善もしないということである。このメタ解析にも日本人のデータが含まれていなかったため我々が所有している RCT データで同様の解析を行ってみたところ、EPI の 6 週時点の治療効果における陰性的中率は寛解で 79%、反応で 69% で

表1 6週時における各薬剤の Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) 減少率の予測式

-
- ・ PAX ; (n=81, $R^2=0.25$, $p<0.001$)
 $=41.6\% + 33.9\% \times A\%$
 - ・ FLV ; (n=42, $R^2=0.43$, $p<0.001$)
 $=39.3\% + 19.8\% \times A + 16.3\% \times B + 16.4\% \times E$
 - ・ MIL ; (n=45, $R^2=0.71$, $p<0.001$)
 $= -28.1\% + 54.4\% \times A + 52.8\% \times C + 14.2\% \times D$
-

上の回帰式中のアルファベットと良好な反応を示す遺伝子変異のアレル頻度と EPI の頻度 (各薬剤) を以下に示す

A ; EPI Yes, (Pax ; 70%, Flv ; 50%, Mil ; 60%)

B ; 5-HTTLPR L_A (26.8%)

C ; HTR1A-1019G/G (4.2%)

D ; ADRA2A C (51.8%)

E ; FGF2 T (26.2%)

PAX : paroxetine, FLV : fluvoxamine, MIL : milnacipran,

EPI : early partial improvement

患者が上記 BOX の A~E の遺伝子や EPI があれば, 治療反応予測式の該当アルファベットに 1 を入れて計算し, それらが無いときは該当アルファベットに 0 を入れて計算する.

あった. EPI がなくても 6 週後に寛解する可能性のある 20% の患者のことを考えると 2 週間で抗うつ薬を変えていいものかどうか, あるいは抗うつ薬の種類によつて的中率も変わってくるのかわか, 治療薬変更を決めきれない結果となった. そこで, 我々はこの EPI を含む, 治療反応に影響する可能性のある候補因子を多変量解析し, より精度の高い予測ができないかを検討してみることにした.

V. 遺伝子と臨床因子で治療反応を予測

我々は, うつ病の個別化治療をめざした遺伝因子の活用に長年取り組んでいる. 前項までに取り上げてきたうつ病の下位症状と EPI に加え, 遺伝子多型を用いて, より精度の高い治療反応予測ができないかを検討した結果を紹介する. 多変量解析に用いた遺伝子多型は, これまでのメタ解析や我々の RCT で治療反応性と相関があるといわれているものを用い, 治療前の HAM-D のサブスコアより精神病症状, 不安, メランコリーの特徴, 強迫症状を評価し, それらの症状の有無を治療反応予測の候補因子とし, 治療後 2 週間の EPI と遺

伝子多型をあわせて, パロキセチン, フルボキサミン, ミルナシプラン, 各薬剤による 6 週後の HAM-D の改善率の予測式の構築を試みた (表 1). その結果, パロキセチンでは, それら要因によらず HAM-D の改善率は 41.6%, EPI があるとさらに 33.9% 改善することがわかった (n=81, $R^2=0.25$, $p<0.001$). フルボキサミンでは, 諸因子によらず 39.3% の改善率が見込まれ, EPI があるとさらに 19.8% の改善, セロトニントランスポータープロモーター部多型 (5-HTTLPR) で L をもっているとさらに 16.3% の改善. FGF-2 rs1449683C/T 多型で T をもっているとさらに 16.4% 改善するという予測式が構築できた (n=42, $R^2=0.43$, $p<0.001$). ミルナシプランでは因子によらない改善率が -28.1% と低いが, EPI があると 54.4%, セロトニン 1A 受容体遺伝子 (HTR1A)-1019C/G G/G 保有者はさらに 52.8%, アドレナリン $\alpha 2A$ 受容体遺伝子 (ADRA2A) rs1449683C/T C 保有者はさらに 14.2% の症状改善予測式が導きだされた (n=45, $R^2=0.71$, $p<0.001$). 不安, メランコリーなどの, うつ症状の特徴は治療反応予測式の因子としては有用ではな

かった。この予測式の使用法は、例えばフルボキサミンではEPI Yes, 5-HTTLPR LとFGF2 Tのうち2因子を保有すると約70%の改善が見込めるが、それらが0の場合は40%弱の改善しか見込めないため変薬の根拠として使用できる。

うつ病の病態生理や分子的なメカニズムはまだはっきりわかっておらず、遺伝子多型と治療反応性との相関にも遺伝薬理学的検討からの明確な回答はまだないが、今ある情報を臨床的に解釈する試みとして、遺伝子多型とEPIで治療反応予測ができる可能性が示唆された。今後このような臨床研究から臨床応用へのトランスレーショナルなさらなる取り組みが重要であると考える。

おわりに

抗うつ薬の治療反応予測を可能にすべく、メタ解析などのエビデンスの踏み込んだ解釈や、臨床症状の治療反応予測因子としての可能性、日本人データでの検証結果を概説した。また、それら臨床症状と遺伝子多型を含めた治療反応予測候補因子を多変量解析し、ある程度の精度を保持した治療反応予測式を薬剤ごとに構築し、今ある結果を臨床に活かす試みとして紹介した。今後、うつ病に関して多くのことがゆつくりと明らかになっていく中で、時間をかけた丁寧なデータ収集をしている研究の取り組みが、症状に苦しむうつ病患者の早期寛解につながることを信じて今後とも努力していきたい。

利益相反

研究補助金：日本私立学校振興・共催事業団、文部科学省科研研究費

講演料：グラクソ・スミスライン（株）、Meiji Seika ファルマ（株）、大塚製薬（株）

文 献

- 1) Arnow, B. A., Blasey, C., Williams, L. M., et al. : Depression subtypes in predicting antidepressant response : A report from the iSPOT-D Trial. *Am J Psychiatry*, 172 ; 743-750, 2015
- 2) Gueorguieva, R., Mallinckrodt, C., Krystal, J. H. : Trajectories of depression severity in clinical trials of duloxetine : insights into antidepressant and placebo responses. *Arch Gen Psychiatry*, 68 ; 1227-1237, 2011
- 3) Kato, M., Ikenaga, Y., Wakeno, M., et al. : Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism. *Int Clin Psychopharmacol*, 20 ; 151-156, 2005
- 4) Kato, M., Serretti, A., Nonen, S., et al. : Genetic variants in combination with early partial improvement as a clinical utility predictor of treatment outcome in major depressive disorder : the result of two pooled RCTs. *Transl Psychiatry*, 5 ; e513, 2015
- 5) Szegedi, A., Jansen, W. T., van Willigenburg, A. P., et al. : Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder : a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*, 70 ; 344-353, 2009
- 6) Watanabe, N., Omori, I. M., Nakagawa, A., et al. : Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006528, 2011

Prediction and Personalized Medicine of Antidepressant Treatment in Japanese MDD Patient

Masaki KATO

Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University

Various classes of antidepressants have been used in the treatment of major depressive disorder (MDD); however, treatment efficacy is inadequate, as 30–40% of patients do not experience response even after sufficiently long treatment period with adequate dose of antidepressant. For the treatment-resistant patient to the therapy based on the generalized evidence, is it possible to provide an appropriate and improved treatment based on personalized medicine, taking into account predictable candidates such as sub-symptoms of depression and genetic factors instead? There is only little evidence for this in Japanese MDD, and consequently we use the evidence of Caucasians as reference, however, could we use the evidence of the population whose genetical, social, and cultural background are very different from Japanese population?

In this review, I will refer to our randomized controlled studies that have some predictable candidates including genetic factors designed for personalized medicine in MDD patients, and present an overview of procedures for making predictions of current treatment and proceeding towards personalized medicine.

< Author's abstract >

< **Keywords** : antidepressant, prediction, early partial improvement, genetic factor, personalized medicine >
