

うつ病増強療法におけるアリピプラゾール低用量群と高用量群のランダム化比較試験

福島県立医科大学 大学院医学研究科博士課程医学専攻 神経精神医学講座

堀越 翔

ABSTRACT

INTRODUCTION

初期治療に反応不十分なうつ病に対して、aripiprazole(以下 APZ)による増強療法は有効とされている。APZ はドパミン D2 受容体部分アゴニスト作用を有しておりドパミン量を適正な量に調節するため dopamine system stabilizer とも言われているが低用量と高用量での薬理作用が異なることが報告されている。しかし、うつ病の増強療法の保険適応として投与量 3mg から 15mg と幅広く用量設定されており、どの用量を使用することが適切なのか不明である。さらに、無効または効果不十分なうつ病におけるドパミン神経系含む脳基盤も不明な点が多い。そこで、今回我々は、抗うつ薬に対して無効または効果不十分なうつ病患者に対して APZ を低用量群と高用量群にランダムに割り付け投与し、その有効性と治療前後での血漿モノアミン代謝産物濃度との関連について検討を行ったので報告する。

MATERIALS AND METHODS

対象は DSM-IV-TR 診断基準により大うつ病性障害と診断され、簡易抑うつ症状評価尺度 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Japanese version : QIDS-J) が 11 点以上で、現在の大うつ病エピソードが 8 週間以上継続しており、適切な抗うつ薬治療を少なくとも 1 種類以上の抗うつ薬を用いて行ったが、いずれの治療においても反応が不十分であった患者 21 名 (男性 12 名 平均年齢[±標準偏差] 40.4±11.8 歳) を対象に低用量 (3mg n=10) 群と高用量 (12mg n=11) 群にランダムに割り付けた。主要評価項目は、試験終了の 6 週後のモンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度 (MADRS) 合計スコアとした。主な副次評価項目は、2 週後の MADRS 合計スコア、2 週後、6 週後の QIDS-J 合計スコア、臨床的全般重症度 (CGI-S) スコア、また、2 週後、6 週後の MADRS 反応率、MADRS 寛解率について評価した。高用量群は APZ 3mg から開始し 3mg/週ずつ増量し、最終的に 12mg まで増量した。採血は、ベースラインである 0 週とエンドポイントである

6 週において行い、血漿 HVA、MHPG 濃度は、高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器法（HPLC・ECD）によって測定した。本研究は本学倫理委員会で承認され、対象者から書面を用い同意を得た。

RESULTS

本試験は 21 例を対象に行われ試験を完了したのは 16 例で治療中断例は 5 例であった。中断例の内訳は低用量群 1 例、高用量群 4 例であった。低用量群では開始から 2 週時点の間、高用量群では 2 週時点から終了時点である 6 週後（6mg から 12mg へ増量する間）で中断した。MADRS 合計スコアの変化は試験終了時点では、低用量群±標準誤差 24.4 ± 4.0 、高用量群±標準誤差 16 ± 3.8 であり 2 群間での有意差は認めなかった（ $P=0.15$ ）一方、2 週後における MADRS 合計スコアは低用量群±標準誤差 28.7 ± 4.0 、高用量群±標準誤差 15.4 ± 2.4 であり、低用量群に比して高用量群において有意な改善が認められた（ $P=0.001$ ）。モノアミン代謝産物濃度については、用量別（低用量群、高用量群）、治療反応別（反応群、非反応群）に分け解析を行った。どちらの解析においても有意差は認めなかった。

DISCUSSION

本試験の結果から APZ の低用量および高用量はどちらも有効ではあるが、早期に 6mg まで増量する投与スケジュールが早期の抑うつ症状改善につながる。しかし、6mg 以上の増量に関しては、忍容性の観点から十分な配慮が必要である。うつ病に伴う休職率が高い現代社会において、安全でかつ早期の症状改善が求められることを考慮すると、抗うつ薬へ APZ を追加する場合、早期に 6mg まで増量する治療戦略が望ましいと考えられた。

CONTENTS

◆ TITLE、ABSTRACT	• • • • 1-2
◆ CONTENTS	• • • • 3
◆ INTRODUCTION	• • • • 4—6
◆ MATERIALS AND METHODS, Table1	• • • • 7—9
◆ RESULTS, Figure1-4	• • • • 10-14
◆ DISCUSSION	• • • • 15—17
◆ Reference	• • • • 18—21
◆ Coauthor, Acknowledgements	• • • • 22

INTRODUCTION

うつ病は、遺伝、養育環境などさまざまな要因を基盤に、ストレスや環境変化、ライフイベントなどを契機として抑うつ気分、興味の減退、精神運動制止、不眠、食欲低下などの症状が生じ、日常生活に著しい障害を引き起こす疾患である。発症率は3-6%と高く、障害調整生命年(disability-adjusted life year, DALY)は65.5年と全体の第3位に位置するなど社会的損失が非常に大きく、早期に適切な治療を行うことが求められている^{1,2}。

うつ病では代表的な病態仮説としてモノアミン仮説やモノアミン受容体機能低下仮説があり、主としてセロトニン、ノルアドレナリンなどモノアミン神経系の機能低下がうつ病の背景に存在し、その治療としては選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Serotonin-Selective Reuptake Inhibitor: SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み薬(Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor: SNRI)などの抗うつ薬の投与を行い、低下したモノアミン神経伝達の回復が図られる³。しかしながら、うつ病患者の少なくとも30%は最初の抗うつ薬治療に反応しないとされている⁴。一種類の抗うつ薬治療に無反応または部分的にしか反応しないうつ病に対する主な治療戦略として、抗うつ薬の切り替え、2種以上の抗うつ薬の併用、抗うつ薬以外の薬剤を追加する増強療法の3種があるが、Papakostasらはシステマティックレビューを行い抗うつ薬に反応不十分な患者に対する治療戦略としてlithiumや甲状腺ホルモンによる増強療法、mirtazapineとの組み合わせなどに比して、非定型抗精神病薬による増強療法、抗うつ薬の切り替えが有効であると報告し、そのエビデンスレベルも高いとして推奨している⁵。この中でも非定型抗精神病薬の増強療法についてはNelsonらがメタ解析を行い、プラセボに比して非定型抗精神病薬の有効性が示され、odds ratio(OR)は反応率で1.69、寛解率で2.00と非常に高い結果であった。⁶ Aripiprazole(APZ)はドパミンD2受容体の部分アゴニストというユニークな薬理作用を有する非定型抗精神病薬であり、統合失調症のほか双極性障害の躁状態、抗うつ薬治療に反応不十分なうつ病などに保険適応を有する薬剤である。APZは他の非定型抗精神病薬と比較して、パーキンソン症状などの錐体外路症状や高プロラクチン血症、体重増加や糖・脂質異常などの代謝性副作用が少ないといった薬理プロファイルを特徴とし、忍容性の点からも統合失調症では第一選択薬に挙げられるなど、臨床上幅広く用いられている⁷。日本において抗うつ薬内服中のうつ病患者を対象に行われた無作為化二重盲検プラセボ試験では、

APZ 3-15mg/day 可変用量群および APZ 3mg/day 固定用量群とプラセボ群を比較検討した結果、可変用量群と 3 mg/day 固定用量群の両群でプラセボ群に対して有意な抑うつ症状の改善が認められている⁸。

非定型抗精神病薬に共通する薬理作用はドパミン D2 受容体とセロトニン 2A 受容体の阻害作用であるが、うつ病治療における非定型抗精神病薬の増強療法については、その作用メカニズムについては不明な点も多い。特にドパミン系への作用については、抗パーキンソン病薬であるドパミンアゴニストも治療抵抗性のうつ病に効果があることが報告されており⁹、うつ病の増強療法においてドパミン神経系への一方向性の作用では説明が困難である。APZ はセロトニン 5HT1A 部分アゴニスト作用、5HT2A 受容体アンタゴニスト作用のほか、前述したドパミン D2 受容体部分アゴニスト作用を有しておりドパミン量を適正な量に調節するため dopamine system stabilizer とも言われているが、うつ病の増強療法においてドパミン神経系にどのように作用するかは不明な点が多い。APZ は部分アゴニストであるため、理論上一定のドパミン神経伝達をもたらすことになるが、臨床的に高用量においては錐体外路症状の発現が増えることが知られており¹⁰、用量によって神経伝達に与える影響が異なる可能性も考えられる。過去の臨床試験からも、Kamijima ら（2013）は 3mg/day の低用量群が有効であったと報告している一方⁸、Berman(2007, 2009), Marcus（2008）らの試験では平均投与量が 10.7～11.8mg/day と比較的高用量で有効性が認められるなど¹¹⁻¹³、APZ は低用量と高用量で薬理作用が異なると言われているものの両者とも有効性が確認されどちらが有効であるかは不明である。

上述したようにうつ病には脳内のモノアミンが関与するが、ドパミン、ノルアドレナリンの代謝産物である血漿 homovanillic acid(HVA)、3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)濃度は髄液中の HVA、MHPG 濃度とよく相関することが知られており、血漿 HVA 濃度の約 30～50%、血漿 MHPG 濃度の約 1/3 程度¹⁴が中枢を反映していると考えられている。うつ病治療においてはこれまで、ハミルトンうつ評価尺度の改善率と治療開始時の HVA 濃度の正の相関を示す報告¹⁵や SNRI である milnacipran、duloxetine によって MHPG が増加したといった報告などがある^{16,17}。抗精神病薬による増強療法については、risperidone や sulpiride を用いることで反応群において血漿 HVA が減少したという報告があるが、D2 受容体部分アゴニストである APZ については現在のところ報告されていない^{18,19}。

APZ が低用量と高用量での薬理作用が異なるが、どちらが有効であるかを検証した報告はいままでない。APZ を低用量と高用量を 2 群に割り付けその有効性を検討し、モノアミン代謝産物の動態を確認することで、抗うつ薬無効または効果不十分なうつ病の脳基盤や、非定型抗精神病薬による薬物療法の作用メカニズムを理解する一助になる可能性がある。そこで、今回我々は、抗うつ薬に対して無効または効果不十分のうつ病患者に対して APZ を低用量群と高用量群にランダムに割り付け投与し、その有効性と血漿モノアミン代謝産物濃度との関連について検討を行ったので報告する。

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Patient Selection

本試験は、2015年4月～2016年11月にかけて本学附属病院及び関連施設5施設において実施されたランダム化比較試験である。対象はDSM-IV-TR診断基準により大うつ病性障害と診断され、簡易抑うつ症状評価尺度²⁰ (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Japanese version: QIDS-J) 16項目合計が11点以上と中等症以上の患者 (20-75歳) で、現在の大うつ病エピソードが8週間以上継続しており、適切な抗うつ薬治療を少なくとも1種類以上の抗うつ薬を用いて行ったが、いずれの治療においても反応が不十分であった患者とした。除外基準として過去に電気けいれん療法を施行された患者、APZの治療歴がある患者、amoxapineや抗精神病薬といったドパミンD2受容体遮断作用を有する向精神薬を使用している患者、併存疾患としてパーソナリティ障害がある患者とした。

上記基準を満たした患者を、低用量群、高用量群にランダムに割り付け、試験前に使用していた抗うつ薬の最終用法・用量を固定して投与するとともにAPZを上乗せ投与し6週間継続した。しかし、評価者、患者の盲検化は行っていない。低用量群では3mg/日で開始し、用量は変更不可で固定用量とした。一方、高用量群は3mg/日で開始し、以後、1週毎に3mg/dayずつ、12mg/dayまで増量しその用量を継続した。試験継続中止の判断基準として錐体外路症状その他の副作用発現や他の何らかの理由で担当医が試験継続困難と判断した場合、または対象者から試験中止の希望があった場合は試験を中止とした。併用薬については、試験期間中新たな向精神薬の使用を不可とした。

主要評価項目は、試験終了の6週後のモンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度 (MADRS) 合計スコアとした。主な副次評価項目は、2週後のMADRS合計スコア、2週後、6週後のQIDS-J合計スコア、臨床的全般重症度 (CGI-S) スコア、また、2週後、6週後のMADRS反応率 (開始時のMADRS合計スコアから50%以上減少を反応と定義)、MADRS寛解率 (反応に加え、合計スコアが10点以下と定義) について評価した。

採血は、ベースラインである0週とエンドポイントである6週において行い、血漿HVA、MHPG濃度は、高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器法 (HPLC・ECD) によって測定した。血漿HVA、MHPGの解析は中断例、解析困難例を除く15例を対象に行った。

本試験は、福島県立医科大学倫理委員会によって承認されており、試験に先立

ち、全ての対象者からインフォームドコンセントを書面にて取得した。

モノアミン代謝産物濃度測定に際し、採血した血液の入った試験管を遠心分離(3000 rpm、5分間)し、血漿を試料として測定まで-80℃で冷凍保存した。血漿HVA、MHPGの測定はGerhardt (1986)²¹らの方法に準じて、ODSカラム(150×4.5mm、3 μm)、電気化学検出器(+750mvもしくは+800mv)を装備したHPLC-ECDを用いて分離・検出を行った²¹。

HVAは、試料1mlに5.5mlの0.018M EDTA・2Na、1mlの0.6M硫酸亜鉛水溶液、0.5mlの1M水酸化ナトリウム水溶液を加えて、5分間の攪拌後、遠心分離(3500 rpm、20分間)により徐タンパクを行った。分取した上清に、塩化ナトリウム1500mgを加え、十分に攪拌した。ここに抽出のため3mlの酢酸エチルを加えた後、5分振とう攪拌し、遠心分離(3500 rpm、20分間)を行い、酢酸エチル層の分取を2回繰り返した。分取後、乾固し、超純水0.5mlを加え、3分間攪拌して溶解し、HPLC装置へ注入した。濃度計算は標準添加法とし、HVA標準液濃度は38.46ng/mlを用いた。

MHPGは、標準物質であるMHPG水溶液(0.125、0.25、0.5ng/ml)を加えた1mlの0.1M EDTA・2Naを含む0.5M酢酸バッファー(PH5.5)を加えた試験管、および試料0.5mlに0.5mlの0.1M EDTA・2Naを含む0.5M酢酸バッファー(PH5.5)を加えた試験管に、塩化ナトリウム500mgを加え、十分に攪拌した。ここに抽出のため、3mlの酢酸エチルを加えた後、5分間振とう攪拌し、遠心分離(2000 rpm、3分間)を行い、酢酸エチル層の分取を2回繰り返した。分取した酢酸エチル層にアルカリ洗浄のため1mlの1M Na₂CO₃水溶液を加え、10分間攪拌し遠心分離(2000 rpm、3分間)を行い、再度酢酸エチル層を分取した。分取後、乾固し、超純水1mlを加え、3分間攪拌して溶解し、HPLC装置へ注入した。濃度計算は検量線法とし、MHPG標準液濃度は0.125、0.25、0.5ng/mlを用いた。

HPLCの測定条件は、HVAは移動相として0.8Mリン酸二水素カリウムを含む緩衝液(PH 4.0)に20%メタノールを加えて十分脱気して用いた。流速は0.5ml/minで、検出器は電気化学検出器(ECD-300、エイコム社製)を使用し、電圧は+750mVにて測定した。カラムは粒子径3 μmの逆相カラム(φ3.0×150mm、EICOMPAK/SC-50DS、エイコム社製)を用いた。試料の注入量は20 μlとした。

MHPGは、逆移動相として0.015Mリン酸二水素ナトリウム二水和物、0.015Mリン酸水素二ナトリウム・12水、0.03Mクエン酸一水和物を含む緩衝液(PH2.9)に10%メタノールを加えて十分脱気して用いた。流速は0.5ml/minで、検出器は。電気

化学検出器 (ShodexEC-1、昭和電工製) を使用し、電圧は+750mVにて測定した。カラムは粒子径 $3\mu\text{m}$ の逆相カラム ($\phi 4.6\times 150\text{mm}$ 、Inertsil/ODS-3、ジーエルサイエンス社製) を用いた。試料の注入量は $50\mu\text{l}$ とした。

Statistical Analyses

解析はMADRS合計スコア、QIDS-J合計スコア、CGI-Sスコアについては、試験開始時点の値を共変量、治療を要因とする共分散分析 (ANCOVA) により解析した。脱落例、試験前の抗うつ薬における中断例 (duloxetine vs それ以外の抗うつ薬)、MADRS反応率、MADRS寛解率の群間差はフィッシャーの正確確率検定により評価した。試験途中での脱落例については、last observation carried forward (LOCF) 法を用いて解析した。モノアミン代謝産物は、用量 (低用量群、高用量群) と治療反応性 (反応群、非反応群) による2要因分散分析を0、6週それぞれにおいて行った。また、モノアミン代謝産物濃度の変化量とMADRS変化量との関係についてPearson相関係数を用いた。

統計解析はSPSS 24を用いて行い、いずれも $P<0.05$ をもって統計学的有意と判定した。

RESULTS

Baseline Characteristics

基準を満たした21例(男性 12名 平均年齢 [±標準偏差] 40.4±11.8歳)は、低用量群 (10例)、高用量群 (11例) にランダムに割り付けられた。低用量群10例 (男性 6例、平均年齢 [±標準偏差] 38.4±11.4歳、平均MADRS合計スコア [±標準偏差] 32.6±5.4)、高用量群11例 (男性 6例、平均年齢 [±標準偏差] 42.2±12.4歳、平均MADRS合計スコア [±標準偏差] 34.6±3.1) であった。その他、Table 1にエピソード回数、今回のうつ病罹病期間、初発/再発の比、併用抗うつ薬の種類、MADRS合計スコア、QIDS-J合計スコア、CGI-Sスコア、血漿HVA、MHPG濃度を記載した。これらのデータについては、試験開始時において群間差は認められなかった。

Table 1 試験開始時における低用量群・高用量群の比較

	用量別		P 値
	低 用 量 群 (n=10)	高用量群 (n=11)	
試験開始時			
性別(男/女)	6/4	6/5	0.58b
年齢	38.4±11.4	42.2±12.4	0.84a
エピソード回数	1.4±0.5	1.6±0.7	0.25a
初発/再発	6/4	6/5	0.58b
MADRS スコア	32.6±5.4	34.6±3.1	0.15a
QIDS-J スコア	15.4±4.0	14.7±3.8	0.82a
CGI-S スコア	4.5±0.9	4.5±0.5	0.13a
血漿 HVA 濃度 (ng/ml)	10.9±3.3	11.7±4.4	0.70d
血漿 MHPG 濃度 (ng/ml)	6.6±4.3	6.8±2.3	0.89d
併用した抗うつ薬	ESC n=4	ESC n=2	
	MRZ n=4	MRZ n=3	
	DLX n=1	DLX n=4	
	ESC+MRZ n=1	MPL n=1	
		ESC+DLX n=1	

a : 独立したサンプルの t 検定

b:フィッシャーの正確確率検定

c:ANCOVA

d:ANOVA

* $P < 0.05$

平均±標準偏差

略語 ESC:Escitalopram MRZ:Mirtazapine DLX: Duloxetine MPL: Maprotiline

Study outcome

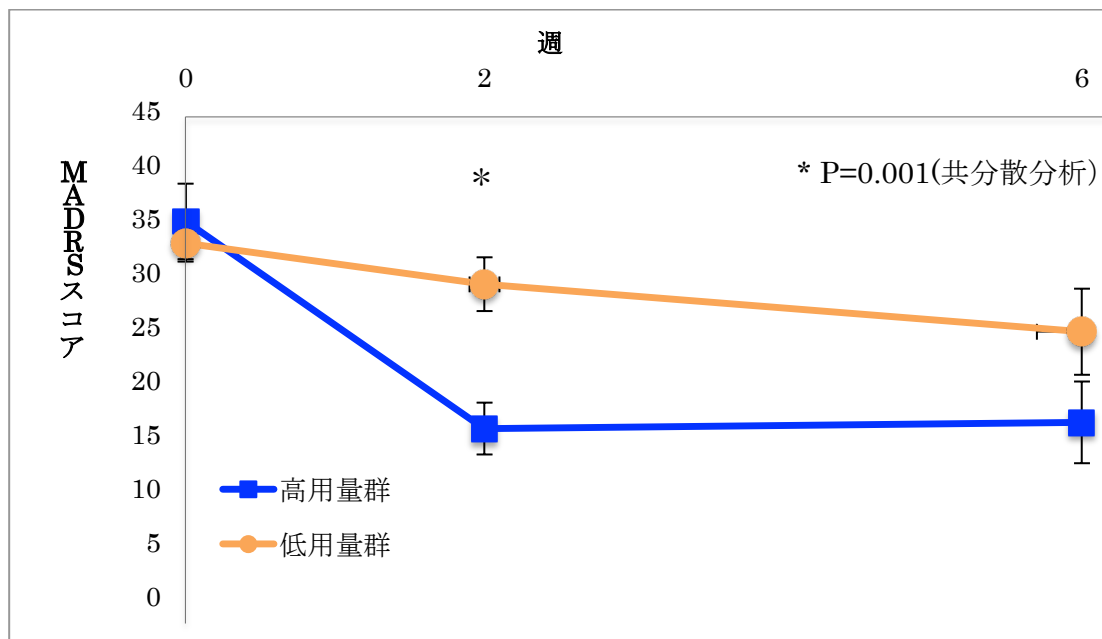
21例が本試験に参加し、試験を完了したのは16例で治療中断例は5例であった。中断例の内訳は低用量群 1例、高用量群 4例であった。低用量群の中断理由は、頭痛であり、高用量群の中断理由は眠気、アカシジア、意欲低下、振戦が理由であった。2群の中断例において有意差は認めなかった($P=0.31$)。さらに、治療が中断した時期は、低用量群では開始から2週時点の間、高用量群では2週時点から終了時点である6週後(6mgから12mgへ増量する間)で中断した。また、中断例5例中4例がDLX内服症例という結果であった。このことについてDLX群とそれ以外の抗うつ薬についてフィッシャーの正確確率検定を用いて比較を行ったところ $P=0.01$ とDLX群で有意に脱落率が高いという結果であった。

低用量群のMADRSスコアは開始時[±標準誤差]は 32.6 ± 1.7 に対して、終了時点では 23.8 ± 3.5 と有意に改善していた($P=0.015$ 、95%信頼区間[CI] 2.1~15.4)。同様に、高用量群ではMADRS合計スコアは開始時に 34.6 ± 0.9 であったが、試験終了時には 16.6 ± 4.0 と有意に改善していた。($P=0.002$ 、95%信頼区間[CI] 8.4~27.7)

MADRSスコアのベースラインからの変化を示す(Figure 1)。終了時点である6週後において、低用量群[±標準誤差] 24.4 ± 4.0 、高用量群[±標準誤差] 16.0 ± 3.8 であり2群間での有意差は認めなかった($P=0.15$ 、群間差: 8.39、95%信頼区間[CI] -3.3~20.1)。一方、2週後におけるMADRS合計平均変化量は低用量群[±標準誤差] 28.7 ± 2.50 、高用量群[±標準誤差] 15.4 ± 2.4 であり、低用量群に比して高用量群において有意な改善が認められた($P=0.001$ 、群間差: 13.3、95%信頼区間[CI] 5.8~20.8)。2週後、6週後におけるQIDS-J合計スコアは、低用量群[±標準誤差] 14.7 ± 1.1 、 13.0 ± 1.4 、高用量群[±標準誤差] 10.0 ± 1.1 、 11.1 ± 1.4 であり、終了時点である6週後において有意差は認めないが、2週時点では低用量群に比し高用量群での変化が有意に大きかった(2

週：P=0.009、群間差：4.6、95%信頼区間 [CI] 1.3～7.9 6週：P=0.33、群間差：1.99、95%信頼区間 [CI] -2.1～6.1)。2週後、6週後におけるCGI-Sスコアは、低用量群 [±標準誤差] 3.8±0.2、-3.9±0.3、高用量群 [±標準誤差] 2.8±0.2、2.9±0.3で2週、6週時点で有意差を認めた (2週：P=0.002、群間差：1.0、95%信頼区間 [CI] -0.4～1.6 6週：P=0.035、群間差：1.0、95%信頼区間 [CI] -0.8～1.9)。

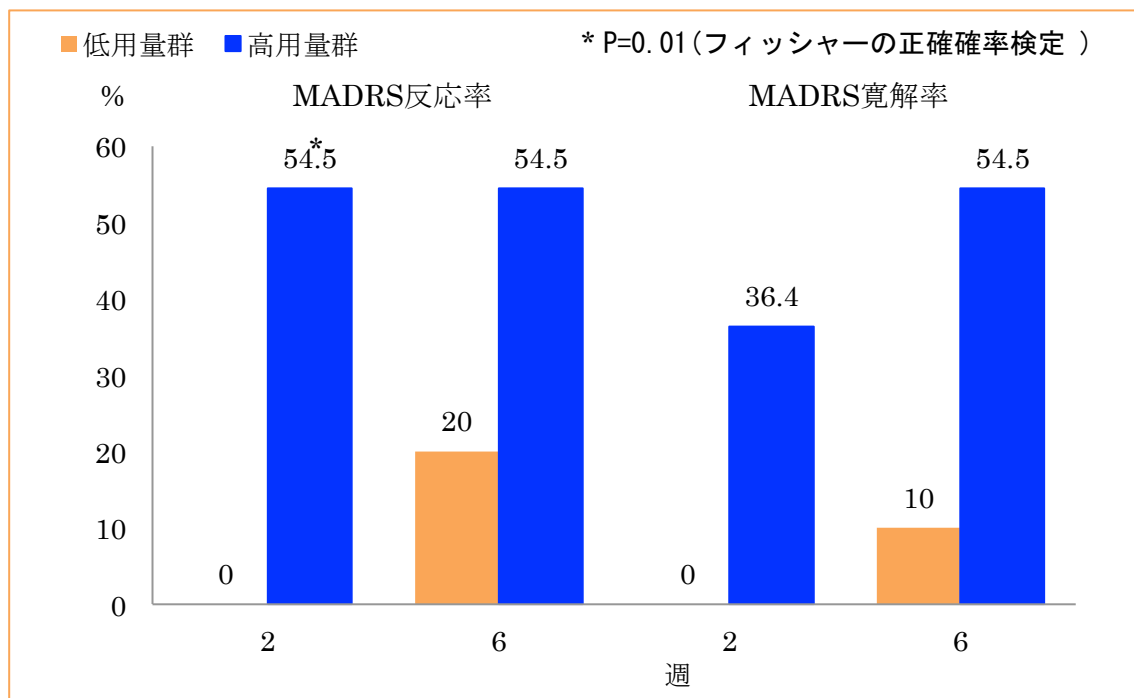
Figure1 MADRSスコアのベースラインからの変化(LOCF)



2週、6週後のMADRS反応率は、低用量群 0.00%、20.0%に対して高用量群 54.5%、54.5%で6週時点では有意差は認めないが、2週時点では、高用量群において有意に高かった (2週：P=0.01 6週：P=0.18)。(Figure 2)

また、2週、6週後のMADRS寛解率は、低用量群0.00%、10%、高用量群36.4%、54.5%であり、2週時点では高用量群の方が高い傾向であったが、6週時点では有意差は認めなかった (2週：P=0.09 6週:P=0.15)。(Figure 2)

Figure2 MADRS 反応率、寛解率(LOCF)



モノアミン代謝産物濃度については、用量別(低用量群、高用量群)、治療反応別(反応群、非反応群)に分け解析を行った。Figure3に示したように、用量別では血漿HVAにおいては、低用量群、高用量群の開始時点の濃度は $10.9 \pm 3.3 \text{ ng/ml}$ 、 $11.7 \pm 4.4 \text{ ng/ml}$ で、試験終了6週後では $12.4 \pm 5.4 \text{ ng/ml}$ 、 $12.8 \pm 2.7 \text{ ng/ml}$ で両群ともに増加していたが群間で有意差は認めなかった。また、血漿MHPGにおいても低用量群、高用量群の開始時点の濃度は $6.6 \pm 4.3 \text{ ng/ml}$ 、 $6.8 \pm 2.3 \text{ ng/ml}$ で試験終了6週後は、 $7.3 \pm 4.4 \text{ ng/ml}$ 、 $7.5 \pm 2.7 \text{ ng/ml}$ で両群ともに増加していたが群間で有意差は認めなかった。Figure4に示したように治療反応別では、血漿HVAにおいては、反応群、非反応群の開始時点の濃度は $11.2 \pm 6.3 \text{ ng/ml}$ 、 $11.2 \pm 3.5 \text{ ng/ml}$ で、試験終了6週後では $10.2 \pm 3.0 \text{ ng/ml}$ 、 $13.5 \pm 4.1 \text{ ng/ml}$ で反応群においては、減少し非反応群は増加する結果であったが群間で有意差は認めなかった。また、血漿MHPGにおいても反応群、非反応群の開始時点の濃度は $7.6 \pm 3.3 \text{ ng/ml}$ 、 $6.3 \pm 3.4 \text{ ng/ml}$ で試験終了6週後は、 $9.4 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$ 、 $6.7 \pm 3.6 \text{ ng/ml}$ で反応群では増加し、非反応群ではほぼ変化せず群間で有意差は認めなかった。

また、モノアミン代謝産物変化量とMADRS変化量の関係について解析を行った。MADRS6週の変化量とHVA6週の変化量、MHPG6週の変化量は、 $P=0.12$ 、 $P=0.51$

と有意差は認めなかった。

Figure 3 血漿HVA, MHPG濃度 低用量群 vs 高用量群

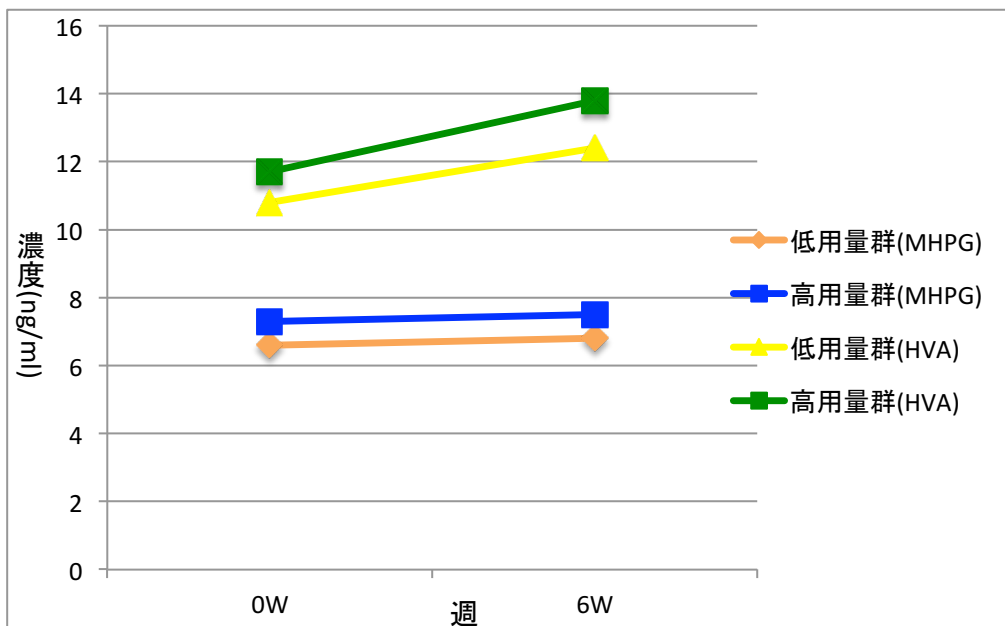
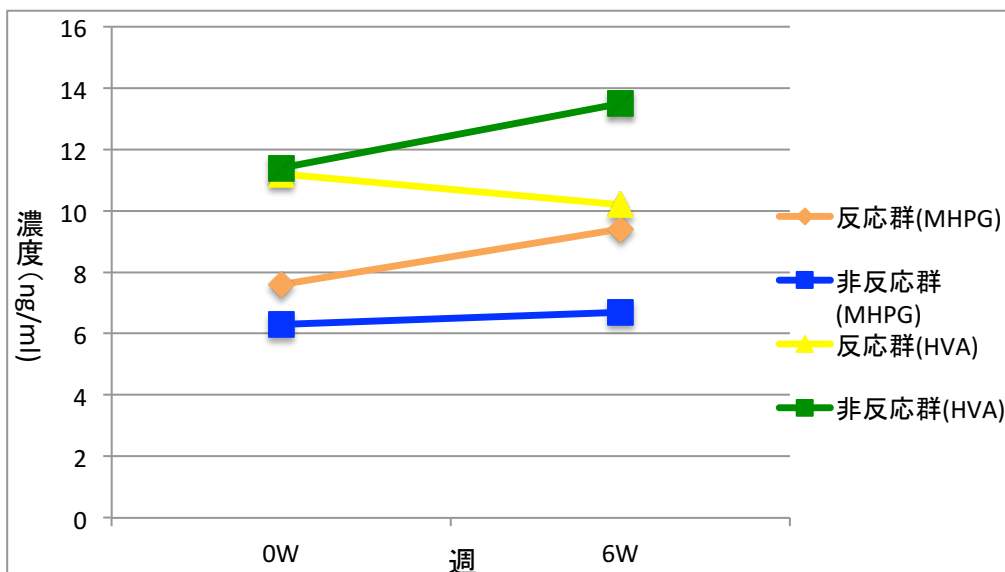


Figure 4 血漿HVA, MHPG濃度 反応群 vs 非反応群



DISCUSSION

本試験の結果では、試験終了時点である6週後において、APZの低用量群と高用量群との2群間でMADRS合計平均変化量に有意差は認めなかったが、2週時点では高用量群が低用量群に比べ有意にうつ症状を改善し、早期に抑うつ症状を改善させていた。Kamijimaら(2013)⁸が行ったADMIRE studyでは、固定用量群(3mg)、平均投与量が9.8mgと比較的高用量である可変用量群(3~15mg)の両群ともにプラセボ群と比較して有意な差をもって改善し、本試験はプラセボとの比較ではないが低用量群、高用量群ともに試験開始時と試験終了時点を比較し有意に症状が改善していた。つまり、本試験ではKamijimaら(2013)の報告同様APZは低用量、高用量でも抑うつ症状を改善させる結果であった⁸。一方、2週時点で高用量群の方が低用量群に比し抑うつ症状の改善が優れていたことは、治療早期から増量することでより早期の治療反応が得られる可能性を示唆している。前述のADMIRE study⁸では2週時点で低用量群と可変用量群とに大きな反応の差はみられていないが、海外のプラセボ比較試験では、投与開始量が5mgで1週目からプラセボと比較し有意に改善しており、本試験で6mg増量後に早期に抑うつ症状を改善していた結果を支持するものであった。^{8, 12, 13}

本試験では低用量群・高用量群、また治療反応群・非反応群のいずれの比較においても、治療前後での血漿 HVA 濃度の有意な変化は認められなかった。このことから、本試験の結果だけで抗うつ薬無効のうつ病の発症メカニズムや非定型抗精神病薬の作用機序、特にドパミン神経系の関与について明らかにすることはできなかった。しかし、うつ病は前頭葉でのドパミン神経系機能の低下が想定されている一方で、難治性うつ病、特に精神病症状を伴ううつ病の病態としてドパミンの神経系の過活動が関与し、そのような病態が疑われる症例における非定型抗精神病薬の有効性が報告されており²² 抗うつ薬のみでは反応不十分な症例の病態として、前頭葉でのドパミン神経系機能低下、中脳辺縁系でのドパミン神経系の過活動といった統合失調症に類似した病態が想定できる。実際、うつ病と統合失調症で共通した生物学的基盤を有していることが報告されている²³。本試験において高用量群では1週後から6mgに増量したことが早期に抑うつ症状を改善させた理由として以下のことが考えられる。まず、3mgに対して6mgが5HT_{2A}受容体、5HT_{1A}受容体受容体への占拠率が高いこと²⁴やドパミンアゴニスト作用が強いこと²⁵が報告されており、前頭前皮質でのドパミン遊離を増加させドパミン神経系の機能を回復させた可能性が考えられる。また、APZ

投与量が 2mg の場合ドパミン D2 受容体の占拠率が 30.4%なのに対して、5mg では 54.4%であることが報告²⁶されており、3mg から 6mg に増量したことでドパミン D2 受容体を介したドパミン神経系への作用が増強し、ドパミン神経の機能が適切に保たれるようになったことが考えられる。これまでの報告でうつ病において抗精神病薬の投与により血漿 HVA 濃度が低下することが報告されており^{15, 18, 19, 22}、抗精神病薬によりドパミン神経系の過活動を抑制した可能性が示唆されている。抗うつ薬は直接的にはセロトニン系、ノルアドレナリン系に作用するものが多いが、実際には前頭前野におけるドパミンの放出を増やすことが報告されており²⁷⁻²⁹、抗うつ薬無効症例における抗精神病薬投与の有効性はむしろ中脳辺縁系におけるドパミンの過活動を抑制するという、統合失調症における抗精神病薬の有効性と同様の神経薬理学的基盤が存在するのかもしれない。本試験では反応群における HVA の減少は統計学的有意差を認めていなかった。この結果からは APZ のモノアミン系、特にドパミン系に与える影響については明らかにできないが、この理由については、①サンプルサイズが小さいこと、②部分アゴニストのため他の D2 受容体アンタゴニストとはモノアミン系に与える影響が異なる、③治療開始前の抗うつ薬の影響などが考えられるが、いずれにせよ、より大きなサンプルサイズでの試験が必要である。

3mgである低用量群も、最終的には高用量群と同様に症状を改善させた。この要因については、種々の受容体の占拠に時間を要したため高用量群に比べドパミン遊離が遅延していたが、最終的には種々受容体に作用しドパミン神経系の機能を適切に保ったことで症状を改善させたと思われる²⁵。APZはdopamine system stabilizerと言われている通り、効果発現までのtime lagはあるが低用量、高用量ともにドパミン量を適切に保つ作用があることが予想される。

本試験では、23.8%(5/21例)と副作用による試験中断が多く、特に、高用量群では、36.4%(4/11例)と中断率が高く、その全例が2週～6週の間での中断であった。既報では、APZ群における有害事象に伴う中止は、3.3%～6.2%と本試験の結果に比べて非常に低い結果であり、この差については本試験では高用量群で段階的に増量するプロトコールを採用したことによると考えられた。また、本試験の脱落例について検討し、DLX群とそれ以外の抗うつ薬で比較を行ったところ DLX群で有意に脱落率が高いという結果であった。抗うつ薬のうち、paroxetine は中程度の、fluvoxamineは軽度のcytochrome P450 (CYP) 2D6阻害作用を有しており、2D6の基質であるAPZとの併用によりAPZの血中濃度が上昇することが知

られている³⁰。DLXもCYP2D6の阻害作用を有することが報告されており³¹、APZとのCYP2D6を介した薬物相互作用によってAPZの血中濃度を増加させ副作用が出現した可能性が考えられる。

以上の結果から、APZの低用量および高用量はどちらも有効であり早期に6mgまで増量する投与スケジュールが早期の抑うつ症状改善につながるが、6mg以上の増量に関しては、忍容性の観点から十分な配慮が必要である。うつ病に伴う休職率が高い現代社会において、安全でかつ早期の症状改善が求められることを考慮すると、抗うつ薬へAPZを追加する場合、早期に6mgまで増量する治療戦略が望ましいと考えられる。

本試験の限界としては、サンプルサイズが小さいこと以外にも次のようなことが挙げられる。うつ病にはheterogeneityがあり、心理社会的ストレスの影響などさまざまな背景が存在すると想定される。本研究における対象者の背景も異なっていることが想定され、今後はより均一なサンプルでの検討が必要と思われる。また、血漿でのモノアミン代謝産物濃度は末梢の影響などから、必ずしも中枢神経機能を直接反映していない可能性がある。さらに、統合失調症においては主として陽性症状と血漿HVAとの関連が報告されており²⁶、血漿HVAが中脳辺縁系のドーパミン機能を反映することが想定されるが、一方では陰性症状との関連を報告している研究もあり³²、血漿HVAによって特定の脳部位のドーパミン機能を想定することは困難である。また、これまでの報告では、SSRI、SNRI反応群では血漿MHPG濃度がそれぞれ低下・上昇し、非反応群ではモノアミン代謝物濃度は変化しないことが報告されている。本試験開始前の抗うつ薬がモノアミン代謝産物濃度へ影響を与えた可能性があり純粋に治療反応不十分な症例のモノアミン代謝産物濃度を反映していないことを考慮する必要がある。最後に、本研究では外来患者を含んでいたため、厳密な意味での服薬アドヒアランスの確認は不十分であり、本試験の結果にも影響を与えた可能性がある。

本試験の結果から、うつ病におけるAPZ増強療法については、最終的に低用量・高用量ともに有効であるが、早期からの治療反応性、忍容性を合わせて考えると、治療早期から6mgへ増量することが最も有効である可能性が高いと思われる。今後は症例数を増やし、HVA濃度を中心に血漿モノアミン代謝産物濃度の測定を継続し、ドーパミン神経系を含めた治療抵抗性うつ病の脳基盤と非定型抗精神病薬の有効性についてさらに検討を深めていく必要がある。

Reference

1. Excellence NIHaC. Depression in adults(QS8). *Quality standard*. 2011;5:47.
2. Organization WH. The global burden of disease: 2004 update. 2004;1:131.
3. 仙波純一. ストール精神薬理学エッセンシャルズ. 2012;3:469-686.
4. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917.
5. Papakostas GI. Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70 Suppl 6:16-25.
6. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American journal of psychiatry*. 2009;166(9):980-991.
7. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64 Suppl 12:2-97, quiz 98-100.
8. Kamijima K, Higuchi T, Ishigooka J, et al. Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ADMIRE study). *J Affect Disord*. 2013;151(3):899-905.
9. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression and anxiety*. 2000;11(2):58-65.
10. Miura I, Takeuchi S, Katsumi A, et al. Effects of aripiprazole and the Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene on the clinical response and plasma monoamine metabolites level during the acute phase of schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(1):106-109.
11. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of

- aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(6):843-853.
12. Berman RM, Fava M, Thase ME, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS spectrums*. 2009;14(4):197-206.
 13. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008;28(2):156-165.
 14. Kopin IJ, Gordon EK, Jimerson DC, Polinsky RJ. Relation between plasma and cerebrospinal fluid levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Science (New York, N.Y.)*. 1983;219(4580):73-75.
 15. 野崎 啓, 渡辺 研, 曾田 恵, et al. うつ病における血漿モノアミン代謝産物濃度の変化と臨床症状の関連の検討. *日本生物学的精神医学会誌*. 2014;25(1):44-49.
 16. Shinkai K, Yoshimura R, Ueda N, Okamoto K, Nakamura J. Associations between baseline plasma MHPG (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol) levels and clinical responses with respect to milnacipran versus paroxetine treatment. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(1):11-17.
 17. Atake K, Yoshimura R, Hori H, et al. Duloxetine, a Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor, Increased Plasma Levels of 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol but Not Homovanillic Acid in Patients with Major Depressive Disorder. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*. 2014;12(1):37-40.
 18. Goto M, Yoshimura R, Kakihara S, et al. Risperidone in the treatment of psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(4):701-707.
 19. Ueda N, Yoshimura R, Shinkai K, Nakamura J. Plasma levels of

- catecholamine metabolites predict the response to sulpiride or fluvoxamine in major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(5):175-181.
20. 藤澤 大, 中川 敦, 田島 美, et al. 日本語版自己記入式簡易抑うつ尺度 (日本語版 QIDS-SR)の開発. *ストレス科学*. 2010;25(1):43-52.
21. Gerhardt GA, Drebing CJ, Freedman R. Simultaneous determination of free homovanillic acid, (3-methoxy-4-hydroxyphenyl)ethylene glycol, and vanilmandelic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with dual-electrode coulometric electrochemical detection. *Analytical chemistry*. 1986;58(13):2879-2883.
22. 吉村 玲. 【第二世代抗精神病薬の適応拡大な可能性】 非定型抗精神病薬の難治性うつ病への応用 血漿中脳由来神経栄養因子からの検討. *臨床精神薬理*. 2009;12(4):641-647.
23. Green EK, Grozeva D, Jones I, et al. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2010;15(10):1016-1022.
24. Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, Romeyer F, Kapur S. Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(9):1411-1417.
25. Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002;302(1):381-389.
26. Kim E, Howes OD, Kim BH, et al. Predicting brain occupancy from plasma levels using PET: superiority of combining pharmacokinetics with pharmacodynamics while modeling the relationship. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2012;32(4):759-768.
27. Kihara T, Ikeda M. Effects of duloxetine, a new serotonin and norepinephrine uptake inhibitor, on extracellular monoamine levels in

- rat frontal cortex. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1995;272(1):177-183.
28. Bymaster FP, Zhang W, Carter PA, et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology*. 2002;160(4):353-361.
29. Nakayama K, Sakurai T, Katsu H. Mirtazapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT_{1A} receptor activation. *Brain research bulletin*. 2004;63(3):237-241.
30. Azuma J, Hasunuma T, Kubo M, et al. The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism: effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(1):29-37.
31. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clinical pharmacokinetics*. 2011;50(5):281-294.
32. Davila R, Zumarraga M, Basterreche N, Arrue A, Anguiano JB. Plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients: correlation with negative symptoms. *Psychiatry research*. 2007;151(1-2):163-168.

Coauthor

三浦至、渡辺研弥、野崎啓子、金子春香、阿部理、矢部博興

Acknowledgements

本研究を進行するにあたりご協力を頂きました神経精神医学講座 星野大先生に心から感謝いたします。