

うつ病患者の治療薬選択に有用な予測因子発見

【本件のポイント】

- 治療前の血中サイトカイン^{※1}値から
個々の患者に最適な抗うつ薬処方の実現
- 抗うつ薬（ミルタザピン^{※2}とSSRI^{※3}）について
ランダム化比較試験（RCT）^{※4}を実施
- 4週間の短期で抗うつ薬治療反応を予想

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）精神神経科学講座（主任教授・木下利彦）加藤正樹准教授らが、NTT西日本九州健康管理センタ阿竹聖和産業医・医長、福岡大学医学部精神医学教室堀輝講師との共同研究で、うつ病患者の治療前の血中サイトカイン値を調べることが抗うつ薬選択に有用であることを示しました。

これまで、うつ状態とサイトカイン値の関連性を調べた研究は多くありましたが、今回のように治療前の血中サイトカイン値の測定が抗うつ薬の選択に有用であるという発表はほとんどありません。また、本試験は人為的なバイアスが結果に与える影響を低減できるデザインであるランダム化比較試験（RCT）で行われており、この点もこれまでの研究とは異なります。うつ病患者さん個々のサイトカイン値に応じて治療の結果が良くなる薬剤が予測できるという今回の結果は、患者さんにも治療家にとっても分かりやすく、大変意義深いものと考えられます。

本論文は生物学的精神医学会世界連合が発行する「The World Journal of Biological Psychiatry」（インパクトファクター：3.941）に2022年2月23日（水）付で掲載されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	The World Journal of Biological Psychiatry (DOI: 10.1080/15622975.2022.2045354)
論文タイトル	Pretreatment plasma cytokine levels as potential predictors of short-term remission of depression
筆 者	Kiyokazu Atake, Hikaru Hori, Yuki Kageyama, Yosuke Koshikawa, Ryohei Igata, Hiroataka Tominaga, Asuka Katsuki, Hiroki Bando, Shiho Sakai, Keiichiro Nishida, Yoshiteru Takekita, Tadafumi Kato, Toshihiko Kinoshita and Masaki Kato

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

うつ病は、7%の生涯有病率、100万人越の年間患者数といった高い罹患率や、約2万5千人/年にのぼる自殺との関連他、その社会的コストは年間3兆円を超えており、患者自身はもちろん、家族、社会にとっても大きな負荷を与える消耗性の疾患です。初の新規抗うつ薬が上市されてから20年以上が経過し、現在10の新規抗うつ薬が上市され、経済状況や社会構造の変化に伴い様々な症状を呈するうつ病患者に対して、柔軟な対応が可能となっています。しかしながら、これら数ある抗うつ薬を、何に注意し、どのように使い分けるかを適切に判断するのはなかなか困難であり、薬物療法の寛解率は、この20年で大きな変化はありません。うつ病の原因としては、一般的には脳内のセロトニンやノルアドレナリンといったホルモンのアンバランスによって起こるとする「モノアミン仮説^{※5}」で説明されますが、それだけでは十分に説明できないこともわかってきています。近年はその原因に関して、新型コロナウイルス感染症でも話題となったサイトカインの異常に起因するとする「炎症性仮説^{※6}」という機序が注目されています。

<本研究の概要>

本研究は、95人の外来うつ病患者さんに、未治療時の血液から得られたサイトカイン（TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、GM-CSF）の血中濃度と、無作為に割り付けられた2種類の抗うつ薬（ミルタザピンもしくはSSRI）の治療による寛解との関連を評価し、関連が見出されたサイトカインを用いることで、治療前に抗うつ薬の反応予測や、適切な薬剤選択ができるかを探索したものです。

<本研究の成果>

うつ病患者の治療前の血中サイトカイン値 TNF- α は IL-6、IL-8 と IL-2 は IL-4、IL-6 と IL-8 は IL-1、IL-6 と、そして GM-CSF は IL-4 の濃度と相関していることがわかりました（図1）。また、治療前のサイトカイン値をミルタザピンと SSRI の薬剤選択の基準として用いることで、通常の2倍ほど高い寛解率が期待できる可能性が示唆されました（図2）。具体的には、本研究では抗うつ薬治療による4週後の寛解率はミルタザピンで31.3%、SSRIで37.0%でしたが、解析により得られたサイトカインのカットオフ値^{※7}をもちいることで、寛解率はミルタザピンで60.0%（TNF- α のカットオフ値利用）、あるいは50%（IL-2のカットオフ値利用）、SSRIで70.0%（GM-CSFのカットオフ値利用）まで高まる可能性が示唆されました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

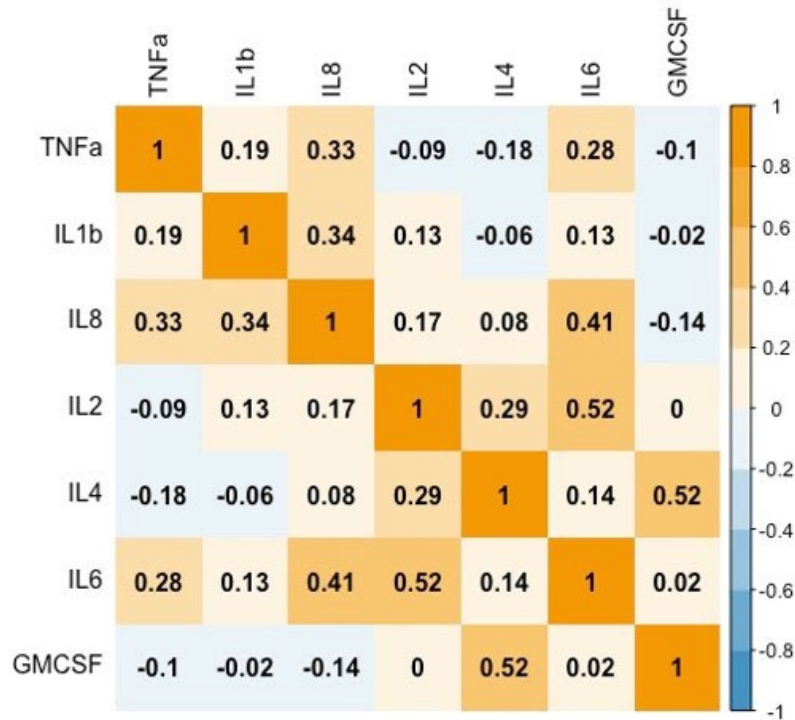


図1：治療前サイトカイン値の相関図

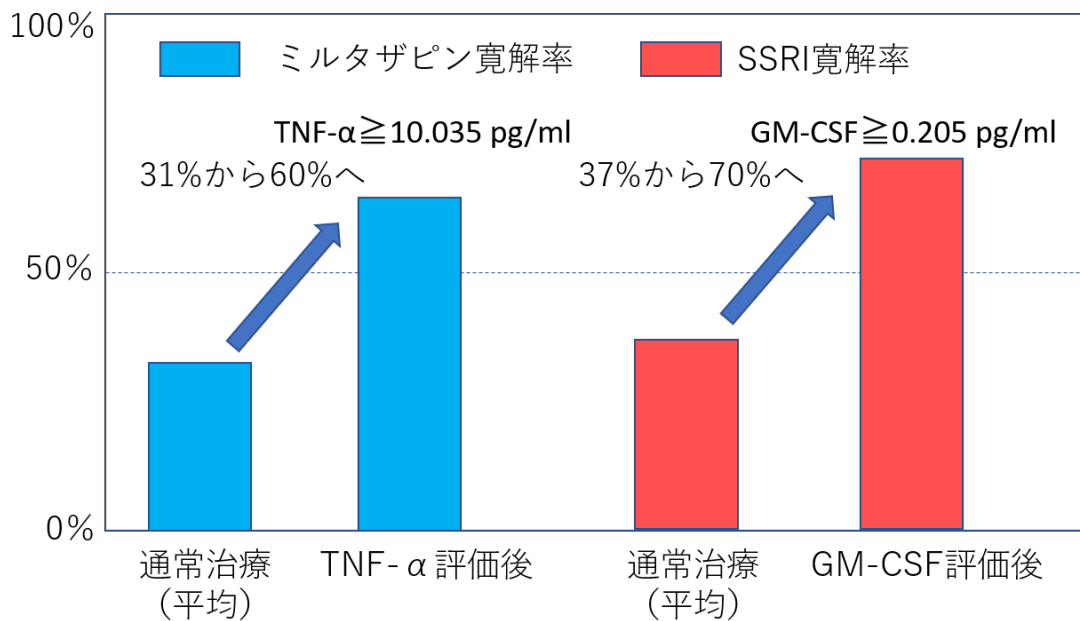


図2：治療前のサイトカイン値に基づく薬剤選択で寛解率が上がる可能性

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、
科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

2022年4月11日

No. 00179



PRESS RELEASE

<本研究の意義・今後の展開>

治療前に血中のサイトカイン値を調べることで、抗うつ薬による治療を必要とするうつ病患者さんに対して、どの抗うつ薬を選択するのが良いかの参考となり、一人一人の患者さんの治療を最適化することに繋がるものと考えます。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

精神神経科学講座 准教授

加藤 正樹

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101

E-mail：mailto:katom@takii.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

1. サイトカイン

炎症の重要な調節因子で細胞から分泌されるタンパク質の総称。炎症を誘発する作用をもつものと抑制する作用をもつものがある。

2. ミルタザピン

新規抗うつ薬の一つ。前シナプスにおいてモノアミンの取り込みを阻害せずに抗うつ効果を示すユニークな薬剤。

3. SSRI

新規抗うつ薬の一つ。前シナプスにおいて、モノアミンであるセロトニンの取り込みを阻害することで抗うつ効果を示す、最も一般的な薬剤。

4. ランダム化比較試験 (RCT)

対象者をランダムに2つ以上のグループに分け、背景因子や薬剤選択の偏りをできるだけ小さくすることで、治療の効果を科学的に分析する、質の高い研究手法。

5. モノアミン仮説

モノアミン（ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン、セロトニンなど神経伝達物質）がシナプスとシナプスの間で欠乏し、神経伝達活動が低下していることが、うつ病の原因の一つとする仮説。

6. 炎症性仮説

元来、外界から自己を守っているサイトカインなどの免疫システムが過剰なストレスで惹起されて脳内で炎症を起こすことが、うつ病の原因の一つとするとする仮説。モノアミン仮説ともリンクしている。

7. カットオフ値

診断や予後、治療反応の陽性、陰性を識別する数値

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp