

年齢を一致させた6人の健常志願者(48.8±4.0歳)を対照群とした。被検者には、検査と研究目的、方法、に対して十分な説明を行い、書面による同意を得た。研究計画は、東北大学の放射性核種を用いる臨床委員会によって審査され認可を得た。更年期に関する症状、すなわち、ほてり、のぼせ(hot flush)や抑鬱気分を含む17の項目に対して、改変 Kupperman's 指数(Kupperman Kohnenki-Shogai Index, KCSI score)を用いて、なしから高度まで4点スケールで点数化した。6人の対照群女性には一人も抑鬱症状はなかったが、一人のみが中等度ホットフラッシュがあった。患者群12人では、8人がホットフラッシュを、7人がかなりの抑鬱気分を自覚していた。

撮像プロトコール：rCBFは、患者が薄暗い照明下のPET室で閉眼安静状態で¹⁵CO₂吸入法を用いて計測した。PETは、PT931(CTI, Knoxville, U.S.A.)を用いた。固有解像力は放射方向、正接方向、軸方向にそれぞれ6.0mm, 6.0mm, 6.6mmである。統計解析にはSPM96を用いて、Talairachらによって定義された標準空間に各被験者の画像を形態的に変換した。その後、student's t-testを用いて、患者群と対照群との間で有意な変化を示す部位の検出を行った。多重比較を補正を加えた後、危険率0.05%未満を統計的有意と仮定した。

血清ホルモンレベル測定：PET検査終了後に静脈採血を行い、血清エストロジオール、FSH、LHをラジオイムノアッセイによって測定した(住友化学検査)。グループ内でのホルモンレベルの大きなばらつきが存在したが、抑鬱気分のある群と無い群の間に統計的有意差は認められなかった。Estradiol/FSH比は年齢に伴い有意に減少した($r=0.61$, $p=0.0097$)が、この比は患者と対象群との間に違いは認められなかった。更年期症状の重さ(KCSIスコアで表した)は年齢($r=0.23$, $p=0.36$)、また、血清LHレベル($r=0.07$, $p=0.78$)、Estradiol/FSH比($r=0.05$,

$p=0.84$)に依存しなかった。

C. 研究結果

中等度から重度の更年期症状を持つ患者で対照群に比しrCBFの減少した領域は、内側下前頭前野、直回(Talairach座標 $x=2$, $y=20$, $z=25$, 多重比較後 $p=0.048$)であった。この部のrCBFと更年期症状との相関を検討したところ、ホットフラッシュの有無との相関は認めなかったが、抑鬱度との間に相関を認めた(多重比較補正無し $p=0.004$)。rCBFと血清estradiol、FSHまたはLHレベルとの相関は、有意ではなかった。

D. 考察

更年期症状における情動障害等の神経生物学的機序はホルモンに関連しているとされている。Drevetsらは1997年に家族性の双極性、単極性うつ病においては、rCBFと脳梁の膝部の腹側の前頭前野のグルコース代謝が減少していたと報告している。また、左内側前頭前皮質のrCBF減少はなんらかの認知機能障害を伴う抑鬱患者でも報告されている。さらに膝下前頭前野は情動行動やストレスをもつ患者の自律神経/神経内分泌反応に関与した構造と連絡を持つとされる。また、この部位に障害があると、情動体験に対して異常な自律神経反応を示すとされる。我々がrCBFの低下として捉えた部位は、上記領域のかなり近くに位置し、また部分的に重なっている。この結果は更年期症状を伴う更年期女性における抑鬱症状は、双極性または単極性気分障害の抑鬱期とほぼ同じ神経生物学的機序に関与している可能性がある。

E. 結論

更年期症状の感情障害に対して、内側下前頭前野が重要な役割を担っていることが示された。しかし、更年期症状の神経学的機序の詳細を知るためには、エストロゲンに関連する神経内分泌変化と内側下前頭前野を含む脳領域との因果関係を明らかにする必要がある。

F. 研究発表

1.論文発表

Tashiro M, Juengling FD, Reinhardt J,M,Itoh M et.al. Reproducibility of PET Brain Mapping of Cancer Patients. Psycho-oncology, 2000, In press.

Tashiro M, Kubota K, Itoh M, et al. Hypometabolism in The Limbic System of Cancer Patients Observed by Positron Emission Tomography, Psycho-oncology, 8(4), 1999, 283-286.

Tashiro M, Itoh M, Juengling F, Kubota K, et al. Limbic Dysfunction of Cancer Patients without Brain Metastasis. Neuroimage, 9, 1999, S594.

伊藤正敏、山口慶一郎他、サイクロトロンとスーパーコンピュータを利用する三次元全身ポジトロン核医学画像法(PET)の概要 SENAC, 32・1, 1999, 27-31.

2.学会発表

伊藤正敏 Imaging of human brain at work. International society of life information science 1999 年9月11,12日.

G. 研究協力者

田代 学 東北大学サイクロトロン RIセンター

遠藤雅俊 東北大学サイクロトロン RIセンター

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

抑鬱とインスリン抵抗性に関する研究

分担研究者 本郷 道夫 東北大学医学部附属病院総合診療部 教授

研究要旨

近年、抑鬱状態と種々の生活習慣病の関連性が注目を集めている。一方、「インスリン抵抗性」が、生活習慣病の中核をなしていることはよく知られている。そこで我々は、ミニマルモデル解析を用いて、抑鬱の治療前後におけるインスリン感受性の変化について検討を行った。SI (Insulin Sensitivity)は治療前後で 6.0 ± 2.5 から $10.7 \pm 7.5 \times 10^{-5} \text{min}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l}$ へと有意に改善したが ($p < 0.01$)、SG (Glucose Effectiveness)は変化せず、この間 BMI、FBS の変動も見られなかった。今回の検討で、抑鬱症候の寛解により比較的短期間に速やかに改善する例が約半数に認められることが明らかとなった。

A. 目的

近年、抑鬱状態が、糖尿病、高血圧、肥満、虚血性心疾患、脳卒中のリスクファクターであることを示唆する報告が相次いでなされている。このことは、鬱病の発生率が少なく見積もっても一般人口の約 0.5%、一般外来受診者のうち鬱状態を示す者が約 10%と言われていることと考え併せるとき、看過できない重要性を帯びてくる。

とりわけ糖尿病患者における抑鬱の合併率は 20%前後と考えられており、その頻度の高さが注目される。のみならず、抑鬱が、血糖のコントロールや、患者の QOL に深刻な影響を及ぼすことも知られている。

一方、「インスリン抵抗性」が、様々な生活習慣病（マルチプルリスクファクター症候群）の中核をなしていることはよく知られている。

今回我々は、ミニマルモデル解析を用いて、抑鬱の治療前後におけるインスリン感

受性の変化について検討を行った。

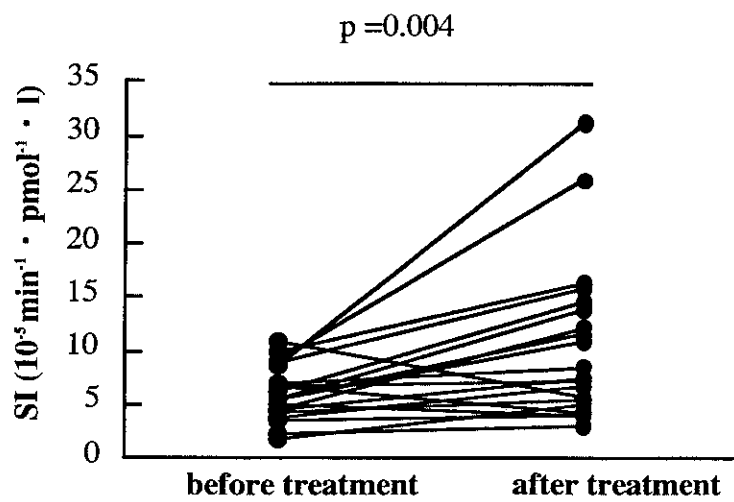
B. 対象と方法

我々は「特異性」と「定量性」のふたつの条件を考慮し、ミニマルモデル解析を用いた検討を行った。

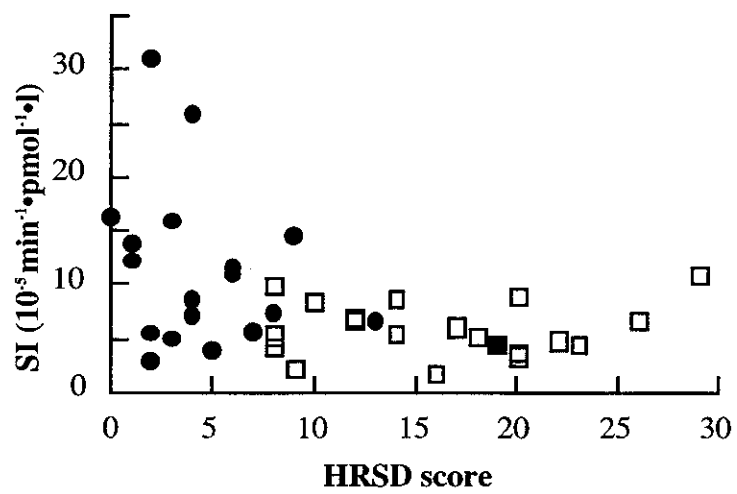
DSM-IV により鬱病性障害と診断され、糖尿病を伴わない 20 例（男子 13 例、女子 7 例、 44 ± 14 歳、BMI 23.2 ± 2.8 ）を対象とし、鬱病の治療前後で比較した。ミニマルモデル解析は IVGTT 開始後 20 分に速効型インスリン 1 単位を加える Bergman 変法に依った。治療期間は平均約 80 日間で、治療後にはほぼ全例が寛解状態となっている。抑鬱の程度は構造化面接によるハミルトンの抑鬱尺度 (HRSD) を用いて評価した。

C. 結果

結果を図に示す。SI (Insulin Sensitivity)は治療前後で 6.0 ± 2.5 から $10.7 \pm 7.5 \times 10$



□ before treatment ● after treatment



$5\text{min}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l}$ へと有意に改善している ($p < 0.01$)。この間、SG (Glucose Effectiveness)、BMI、FBS は変化していない。

鬱病患者は稀ならず SI (Insulin Sensitivity) の低下 (すなわちインスリン抵抗性) を示すが、これは抑鬱症候が寛解すると比較的短期間 (約 80 日間) で上昇する。寛解後の SI 値は、およそ半数が健常成人のそれに相当するレンジ ($8.01 \pm 1.83 \times 10^{-5}\text{min}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l}$) まで回復している。これに対して、インスリンが関与しない SG (Glucose Effectiveness) は抑鬱の寛解前後で変化せず、また健常成人のそれとの間にも差を認めない。

以上から、次のような抑鬱状態におけるインスリン抵抗性の特徴が導き出される。すなわち、1) 肥満の有無にかかわらず出現する、2) 抑鬱症候の寛解により比較的短期間に速やかに改善する例が約半数に認められる、3) SI の改善の有無は HRSD を直接的には反映しない、の 3 点がそれである。SI の改善の有無を分ける因子については、まだ明らかではない。

D. 考察

鬱病患者はしばしば食欲の低下を来とし、そのために相対的な炭水化物や脂肪消費の超過が起こる。さらに、ほとんどの症例で、睡眠障害や活動性の低下を伴う。BMI、脂肪摂取、睡眠、活動量等がインスリン感受性に影響を及ぼすことを考慮すれば、抑鬱状態ではこれらの要因によってインスリン感受性が低下し、抑鬱症候の改善に伴う食事摂取や日常生活における活動量の増加等、行動面での変化がインスリン感受性を改善

させた可能性も否定できない。しかしながら我々の検討では、食事療法や運動療法は併用してはならず、観察期間が比較的短いことも考え併せると、少なくともこれらの因子が単独でインスリン感受性を改善させた可能性は低いものと考えられる。

これまで、鬱病における神経内分泌系の異常 (視床下部-下垂体-副腎皮質系、視床下部-下垂体-甲状腺系、等) に関する研究が精力的になされてきた。とりわけ、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) の機能昂進は、鬱病の病態形成に与るところ大と考えられている。一方、よく知られているように、クッシング症候群ではインスリン抵抗性を来たすのみならず、鬱病の合併頻度も高い。我々のプレリミナリーな検討からも、HPA axis の昂進の存在が、鬱病のインスリン抵抗性に少なくとも部分的には寄与している可能性が推察される。

インスリン感受性の改善に関しては、薬物療法の影響も考慮する必要がある。三環系、四環系抗鬱剤のインスリン感受性に対する直接的・間接的な効果に関する報告はこれまでほとんど見られないが、これらの薬物は食欲を昂進させ、体重を増加させることが知られており、ときに糖尿病患者で高血糖を起こすことがある。

鬱病の病態生理において中枢セロトニン機能の異常が重要な役割を果たしていると考えられている。高インスリン正常血糖クランプ法を用いた検討によると、新しい抗鬱剤として注目されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)、フルオキセチンは、肥満を伴う 2 型糖尿病患者において、体重への影響とは独立にインスリン感受性を改

善させたという。この所見は、中枢セロトニン機能が、抑鬱とインスリン抵抗性の双方を結びつける共通の経路である可能性を示唆している。中枢セロトニン機能がHPA機能とも密接に関係していることを鑑みれば、その重要性は強調されてよい。

鬱病のヒスタミン機能については未だほとんど検討されておらず、鬱病で白血球におけるヒスタミン誘導性 c-AMP 産生能の増強や血小板でのヒスタミン取り込みの異常の報告等が散見されるのみである。しかしながら、視床下部 PVN へのヒスタミン神経入力を確認されていることや、動物のストレスモデルでは AVP を介して HPA 機能に関与している可能性を示唆する報告もあり、我々の立場からも関心が持たれる。

抑うつ患者でインスリン抵抗性が出現する頻度は極めて高いものの、すべての症例で観察されるわけではない。これまでの筆者らと東北大学第三内科との検討では、ある特定の遺伝子の異常が抑うつとインスリン抵抗性とに関与する可能性が浮上してきている。今後の検討でその詳細がさらに明らかになるであろう。

E. 結論

先述したように、代表的なストレス疾患である鬱病は、現在では決して稀な病態ではない。これまでの「インスリン抵抗性」研究の流れを振り返ってみると、たとえば Bijorntorp は「マルチプルリスクファクター症候群」におけるストレスの役割を強調している、すなわち、HPA axis の異常反応を介したコルチゾールの増加、GH の低下、性ステロイドの異常等のホルモン調節系の破綻が内蔵脂肪の蓄積やインスリン抵抗性

の増悪につながる、とする仮説である。

今回我々が提示したデータは比較的急性期の現象を見たものだが、鬱病を反復する症例のなかには確かに肥満傾向を示すものが少なくない。慢性期になると、コーピング行動の面でも、気晴らし喰い・飲酒・喫煙といった不適切なストレス対処行動が認められ、さらなる増悪を来す原因ともなり得る。そうした観点から見直したとき、「抑鬱」への着目は、「マルチプルリスクファクター症候群」の新しい局面を切り開く糸口となり得るであろう。すなわち「抑鬱」症候の発見とその適切な治療が、生活習慣病の発症、進展を抑制する上で重要な役割を担うことが期待される。

F. 関連業績

1) Okamura F, Tashiro A, Utsumi A, et al. Insulin Resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: Minimal model analysis. Metabolism, submitted.

2) Oakmura F, Tashiro A, Utsumi A, et al. (1999) Insulin resistance in patients with depression and its changes in the clinical course of depression. Internal Medicine 38: 257-260.

3) Tashiro A, Hongo M, Ota R, et al. (1997) Hyper-insulin response in a patient with depression. Changes in insulin resistance during recovery from depression. Diabetes Care 20: 1924-1925.

4) 今井東輪子、遠藤雅俊、田代敦志、本郷道夫. (1997) 抑鬱患者における耐糖能異常

についての検討. 糖尿病 39 (suppl.1): 317.

G. 参考文献

1) Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. (1993) Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 16: 1167-1178.

2) Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. (1996) Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 19: 1097-1102.

3) Winokur A, Maislin G, Phillips JL, Amsterdam JD. (1988) Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 145: 325-330.

19970373

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

Abnormal Electroencephalogram in Irritable Bowel Syndrome

T. Nomura, S. Fukudo, H. Matsuoka & M. Hongo

Scand J Gastroenterol. 34: 478-484, 1999

**Changes in gastrointestinal motility, visceral perception and
minor mucosal inflammation by fasting therapy in a patient with
irritable bowel syndrome**

M. Kano, S. Fukudo, M. Hongo

Psychosomatic Medicine. 61: 99, 1999

**Abnormal visceral perception in patients with functional
dyspepsia: use of cerebral potentials evoked by electrical
stimulation of the oesophagus**

M. Kanazawa, T. Nomura, S. Fukudo & M. Hongo

Neurogastroenterol. Mot. 12: 87-94, 2000

**Role of brain histamine in visceral perception and emotion:
Changes in cerebral blood flow detected with positron emission
tomography**

S. Fukudo, M. Kano, T. Hamaguchi, T. Nomura, M. Hongo, T.
Watanabe, M. Ito, K. Yanai

Psychosomatic Medicine. 62: 138, 2000

**Positron emission tomography proved histamine release in the
human brain in visceral perception and emotion**

S. Fukudo

Psychosomatic Medicine. 61: 120-121, 1999

Psychophysiological stress induces heat shock cognate protein 70 messenger RNA in the hippocampus of rats (*Letter to Neuroscience*)

S. Fukudo, K. Abe, Y. Itoyama, S. Mochizuki, T. Sawai and M. Hongo

Neuroscience. Vol.91 No.4: pp.1205-1208, 1999

Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, *d*-chlorpheniramine

Nobuyuki Okamura, kazuhiko Yanai, makoto Higuchi, Jun Sakai, Ren Iwata, Tatsuo Ido, Hidetada Sasaki, Takehiko Watanabe & Masatoshi Itoh

British Journal of Pharmacology. 129: 115-123, 2000

A new, convenient method for the preparation of 4-^[18F]fluorobenzyl halides

R. Iwata, C. Pascali, A. Bogni, G. Horvath, Z. Kovács, K. Yanai, T. Ido

Applied Radiation and Isotopes. 52: 87-92, 2000

Involvement of the Histaminergic System in Leptin-Induced Suppression of Food Intake

Tomoko Morimoto, Yumiko Yamamoto, Jalal Izadi Mobarakeh, Kazuhiko Yanai, Takehiko Watanabe, Takeshi Watanabe and Atsushi Yamatodani

Physiology & Behavior. Vol.67 No. 5: pp.679-683, 1999

Histamine H₁ Receptor Binding Capacities in the Amygdalas of the Amygdaloid Kindled Rat

H. Toyota, C. Ito, K. Yanai, M. Sato, and T. Watanabe

Journal of Neurochemistry. 72:2177-2180, 1999

New findings in pharmacological effects induced by antihistamines: from PET studies to knock-out mice

K. Yanai, N. Okamura, M. Tagawa, M. Itoh and T. Watanabe

Clinical and Experimental Allergy. Vol. 29 Suppl.3: 29-36, 1999

**ポジトロンCTによる脳神経薬理解析研究. 総説シリーズ—現代医学の
焦点**

谷内和彦、田川正秋

日本臨床. 58巻: 2000 (印刷中)

**セロトニン、ヒスタミン系薬剤. 特集 アルツハイマー病と異常蛋白沈着に
よる痴呆症をめぐる最近の話題. II. 痴呆症の治療と予防**

谷内和彦

Pharma Medica. Vol.18 No.2: 73-79, 2000

**PET による眠気と認知機能障害発生メカニズム. 抗ヒスタミン薬を例に.
8. PET, SPECTを用いたレセプターと酵素の非侵襲的解析. 第II章
ヒトにおける薬物動態と作用(治療効果と有害作用)の関係**

谷内和彦、田川正秋、岡村信行

月刊薬事. Vol.42 No.4: 1227-1231, 2000

**PET を用いたヒト脳の神経薬理学的研究. 総説 薬理学の新世紀を拓
く**

谷内和彦

日薬理誌. 114: 169-178, 1999

Reproducibility of PET brain mapping of cancer patients.

Manabu Tashiro, Freimut D. Juengling, Michael J. Reinhardt,
Ingo Brink, Stefan Hoegerle, Michael Mix Kazuo kubota Keiichiro
Yamaguchi, Masatoshi Itoh, Hidetada, Sasaki, Ernst Moser and
Egbert U. Nitzsche

Psycho- Onchology. 2000 (in press)

Hypometabolism in the limbic system of cancer patients observed by positron emission tomography

Manabu Tashiro, Kazuo Kubota, Masatoshi Itoh, Takashi Yoshioka, Masayuki Yoshida Yoichi Nakagawa, Daniel Bereczki and Hidetada Sasaki

Psycho-Oncology. 8: 283-286, 1999

Psychological response and survival in breast cancer (Correspondence)

M Tashiro, F Juengling, M Reinhardt, E Moser, E Nietzsche

Lancet. Vol. 355: 405-406, 2000

サイクロトロンとスーパーコンピューターを利用する三次元全身ポジトロン核医学画像法(PET)の概要

伊藤正敏、山口慶一郎、三宅正泰、四月朔日聖一

SENAC. Vol. 32 No. 1:27-31, 1999. 1

Hyper-insulin response in a patient with depression

Atsushi Tashiro, Michio Hongo, Ryoichi Ota, Atsushi Utsumi, Towako Imai

Diabetes Care. Vol. 20 No. 12: 130-131, 1997

Insulin Resistance in Patients with Depression and its Changes in the Clinical Course of Depression: A Report on Three Cases Using the Minimal Model Analysis (Case Report)

Fumio Okamura, Atsushi Tashiro, Atsushi Utsumi, Towako Imai, Takatoshi Suchi and Michio Hongo

Internal Medicine. 38: 257-260, 1999

IV. 研究組織名簿

厚生科学研究費補助金 脳科学研究事業
心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の異常に関する研究
研究組織名簿

区分	氏名	所属施設	職名	所在地
主任	福土 審	東北大学大学院 医学系研究科 人間行動学	教授	〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2 - 1 TEL 022-717-8214 FAX 022-717-8214 E-mail sfukudo@ mail.cc.tohoku.ac.jp
分担	谷内 一彦	東北大学大学院 医学系研究科 病態薬理学	教授	〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2 - 1 TEL 022-717-8056 FAX 022-717-8208 E-mail yanai@ mail.cc.tohoku.ac.jp
分担	伊藤 正敏	東北大学大学 サイクロトロン ラジオアイソトープ センター 核医学研究部	教授	〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 TEL 022-217-7801 FAX 022-217-3485 E-mail itom@ cyric.tohoku.ac.jp
分担	本郷 道夫	東北大学医学部 附属病院 総合診療部	教授	〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 TEL 022-717-7326 FAX 022-717-7330 E-mail m-hongo@ mail.cc.tohoku.ac.jp