

分担研究報告書

難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する心理・社会的研究

主任研究者 山脇成人 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学） 教授

研究要旨 うつ病治療の初期段階で、心理学的に抗うつ薬に対する治療反応性を予測し難治化を予防する方法を開発する目的で、本分担研究者らは、幼少期の不遇な養育環境、対人関係様式、病前性格を、外来初診時に評価可能なテスト・バッテリーの作成を行った。幼少期の不遇な養育環境は Early Trauma Inventory-self from を、対人関係様式は Thematic Apperception Test の簡略式を、病前性格は NEO-Five Factor Inventory を、それぞれ用いることによって評価が可能であることがわかった。

A. 研究目的

近年精神科診断で頻用される DSM-IV のうつ病診断は、過去 2 週間の大うつ病エピソードの有無による横断診断であり、内因・外因・心因という病因・病態や生育歴、病前性格などの縦断的視点が考慮されていない。そのため、治療にもそれらの視点が反映されず、薬物治療に反応しない難治性うつ病が増加している。一方、うつ病の治療アルゴリズムが作成されているが、抗うつ薬治療に反応しないことが判明した段階で、電気けいれん療法（ECT）やリチウム増強療法を選択する手順になっており、治療反応性や難治化予測の客観的診断法はまだ確立されていない。うつ病治療の初期段階に、抗うつ薬に対する治療反応性を予測し、適切な治療的介入をすることはうつ病の難治化を予防するために必要不可欠である。このため本分担研究者らは、幼少期の不遇な養育環境、対人関係様式、病前性格が、どのようにうつ病の予後に影響をおよぼすかを解明する目的で初年度は、外来初診時に実施可能な、1) 幼少期の養育環境、2) 対人関係様式を規定するパーソナリティ、3) 人格、を評価できるテスト・バッテリーの作成を行った。

B. 方法

難治性うつ病の心理社会的要因として、

幼児期の養育環境、社会認知機能、性格特性がうつ病の難治化に及ぼす影響を検討するために、幼少期トラウマ体験（Early Trauma Inventory: ETI）、主題統覚検査（Thematic Apperception Test: TAT）、短縮版ネオ人格目録改訂版（NEO-Five Factor Inventory: NEO-FFI）を用いた。

幼少期トラウマ体験は、Bremner, Vermetten, Mazure (2000) によって作成された Early Trauma Inventory の自己報告版を参考に作成したものである。この質問紙は、18 歳以前にトラウマとなる出来事を経験したかどうかをたずねる項目からなり、以下の 4 つの領域がある。すなわち、一般的なトラウマ経験（11 項目）、身体的虐待（5 項目）、情緒的虐待（5 項目）、性的虐待（1 項目）であり、それぞれの出来事に対して経験したことがある場合は「ある」を、経験したことがない場合は「ない」を選択するものである。得点の算出方法は、トラウマとなる出来事を経験したことがある場合は 1 点、経験したことがない場合は 0 点として得点化され、22 項目の合計点が高いほど、トラウマとなる出来事を多く経験したことを示している。

主題統覚検査は、マレー（Murry）によって作成された投映法性格検査である。この検査は、人物などが登場する日常生活場面などが描かれた 20 枚の図版を見せ、その登

場人物の現在の欲求、そして過去や未来を含めた物語を語らせ、その内容から対象者のパーソナリティ、特に欲求の内容やその対処などを中心に見ていく検査である。本研究では、対象者の対人関係における力動的態度をとらえる方法として用いられ、物語は、「依存性」「関係拒否」「親密性」の3点から分析される(石谷, 1994を参照)。

「依存性」は、物語のなかに救護欲求が表れるか否かをみるものであり、主人公がほかの登場人物に救護欲求を向けていたり、また救護欲求が満たされないことからくる様々な不快な気分や感情を体験していたりすることが、物語の中に述べられているとき、1点として得点化される。「関係拒否」は、孤立や排除の欲求が表れているか否かをみるものであり、主人公がほかの登場人物に対して、敵意・脅威・警戒心・不信感を感じていること、また感じていることをうかがわせる言動が、物語の中に述べられているとき、1点として得点化される。「親密性」は、親和動機が表れているか否かをみるものであり、主人公が愛情・友情・幸福・安心を体験していたり、それをうかがわせる優しい言動が述べられていたり、登場人物間で相互に、それ自体が目的となる対話・当人たちの関係についての会話・苦悩する他者を援助するための対話が述べられているとき、1点として得点化される。親密性動機が高い者は低いものに比べて、他者から暖かい、情愛深いといった評価を受けることが多く、自己を開示し他者の幸福への配慮に高い反応傾向を示すとされており、「依存性」の高さは、受動的で一方向的な関係性の強さを示している。

短縮版ネオ人格目録改訂版は、5因子からなる人格検査である。5因子はさらに6つの下位次元で構成され、より詳細な人格のプロフィールを示すことが可能である。5因子には、N:神経症傾向(不安、敵意、抑うつ、自意識、衝動性、傷つきやすさ)、E:外向性(温かさ、群居性、断行性、活動性、刺激希求性、よい感情)、O:開放性(空想、審美性、感情、行為、アイディア、価値)、A:調和性(信頼、実直さ、利他性、応諾、慎み深さ、優しさ)、C:誠実性(コンピテンス、秩序、良心性、達成追求、自己鍛錬、慎重さ)がある(全60項目)。「非常にそう

だ」から「全くそうでない」までの5件法で回答を得るものである。

統計解析は、SPSS14.0を用いて回帰分析をおこない、難治性うつ病を予測する要因を検討する。具体的には、目的変数として抑うつ症状(HAMD)を投入し、説明変数として、養育環境、対人関係、性格特性を投入する。

本年度は、予備的な研究として、平成18年10月から広島大学病院にて入院治療をおこなっており、DSM-IVの大うつ病の診断基準を満たす症例に、Early Trauma Inventory(ETI)による調査を実施し、ETI得点が1点以上の症例をトラウマイイベント高群、ETI得点が0点の症例をトラウマイイベント低群と分類した。これら2群の症例について、幼少期の養育環境とうつ病の難治性との関連を検討するために、入院歴、うつ病発症からの持続期間について検討を行った。統計的分析は、SPSS14.0を用いてt検定をおこなった。

(倫理面への配慮)

被験者に対しては研究内容について十分な説明を行い文章にて同意を得た。本研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施した。

C. 研究成果

幼少期トラウマ体験の調査では、18歳以前に経験したトラウマとなる出来事の多さがうつ病の治療抵抗を高めることが予測され、不遇な養育環境がうつ病の難治化に影響を及ぼすことが明らかにされる。

主題統覚検査では、「依存性」の強さがうつ病の治療抵抗を高めることが予測される。「依存性」の強い人は、特定の相手とともにいて、常に直接的に強化を受けていないと安定せず、行動を起せない。そのため、自己の行動の準拠棒として絶えず他者を必要とし、相手への配慮や尊重よりも自己の存立のために他者を必要とする対人関係をもつことが指摘されているからである。また、「関係拒否」の強さもうつ病の治療抵抗を高めることが予測される。「関係拒否」の強い人は、同一性の脆弱さゆえに相手を過剰に意識する。そのため、自己の卑小感を強めたり、相手を拒み関係から離れたり関係を損なうような言動をするため、関与が

困難であることが指摘されているからである。このような結果から、対人関係の在り方がうつ病の難治化に影響を及ぼすことが明らかにされる。

短縮版ネオ人格目録改訂版では、主に、神経症傾向の高さと内向性の高さがうつ病の治療抵抗を高めることが予測され、性格特性がうつ病の難治化に影響を及ぼすことが明らかにされる。

本年度に実施した ETI によるうつ病予後調査の結果、18 例の対象の内、トラウマイイベント高群は 11 例、トラウマイイベント低群は 7 例であった。両群間で、入院歴、うつ病発症からの持続期間について t 検定をおこなった結果、どちらに関しても統計的に有意な結果は得られなかったものの、うつ病発症からの持続期間については、トラウマイイベント高群がトラウマイイベント低群よりも平均年数が高く（高群：10.81、低群：5.50）、トラウマイイベントを多く経験している症例は、うつ病発症からの持続期間が長いことが示された。

D. 考察

本研究では、難治性うつ病に関連する要因について検討した。その結果、不遇な養育環境、葛藤に満ちた対人関係、性格特性の偏りがうつ病の難治化を予測する要因であることが示唆された。対人関係においては、特に「依存性」や「関係拒否」といった対人関係の在り方がうつ病の治療抵抗を強めることが示された。また、性格特性においては、特に「神経症傾向」や「内向性」の高さがうつ病の難治化を予測することが示された。これらの特徴は、うつ病の治療において、難治化を予防する治療方法を検討する際のポイントとなることが示唆された。

さて、本年度の研究結果から、難治性うつ病に幼少期の不遇な養育環境が影響を及ぼしている可能性が示唆された。養育環境とうつ病との関連についてのこれまでの研究では、Parental Bonding Instrument (PBI) を用いてうつ病の養育歴を検討し、不遇な養育環境で育ったという認知とうつ病の発症とが関連しているという報告 (Duggan Sham, Minnlee, et al., 1998; McLaughlin, Heath, Bucholz, et al., 2000) もあるこ

とから、養育の質がうつ病に対する脆弱性を高めることが示唆された。しかしながら、PBI は個人の養育に対する評価であり、実際の養育環境とは異なる可能性もある。このようなことから、トラウマとなるような出来事の有無に限定した Early Trauma Inventory (ETI) の方が、不遇な養育環境を評価する上では妥当性が高いと考えられる。また、本研究で使用した主題統覚検査 (TAT) は、ロールシャッハ・テストと比較して実施時間が短いため研究参加者の負担を軽減できる点や対人関係に関わる力動的態度をとらえる評価法として優れている点で有益である。

実施時間が短いという点では、NEO-FFI も同様である。現在、本邦において標準化されている 5 因子モデル性格検査は、本研究で使用した短縮版ネオ人格目録改訂版 (NEO-FFI)、5 因子性格検査 (FFPQ)、主要 5 因子性格検査 (BFPI) の 3 種類である。FFPQ、BFPI は、本邦で開発、翻案されており、FFPQ は 150 項目、BFPI は 70 項目と項目数が多く、研究参加者の負担が大きい。一方、本研究で使用した NEO-FFI は FFPQ と BFPI に比べて 30 項目と項目数が少ないため簡便である。また、NEO-FFI は Costa & McCrae (1985, 1992) によって開発され、多くの国で翻案されるなど、性格検査として広く支持されているという利点がある。これらのことから、本研究で使用した心理検査は、養育環境や対人関係、性格特性を測定する検査として妥当であることが示唆された。

E. 結論

うつ病治療の初期段階で、抗うつ薬に対する治療反応性を予測し難治化を予防するスクリーニング法を開発する目的で、幼少期の不遇な養育環境、対人関係様式、病前性格がどのようにうつ病治療反応性に影響するかを検討するための、外来初診時に評価可能なテスト・バッテリーの作成を行った。幼少期の不遇な養育環境は ETI-SF を、対人関係様式は TAT の簡略式を、病前性格は NEO-FFI を、それぞれ用いることによって評価が可能であることがわかった。

G. 研究発表

G-1. 学会発表

- 1) 岡村寿代、森信 繁、岩本泰行、小鶴俊郎、山脇成人 3歳児健診制度を用いた母親の養育ストレス度調査 第47回日本児童青年精神医学総会 幕張
2006年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する生物学的研究

分担研究者 森信 繁 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学） 助教授

研究要旨 うつ病の難治化を含めた抗うつ薬への治療反応性を予測可能とする、生物学的マーカーを解析する目的で、初年度は以下の研究を行った。1) 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現計測法の開発：末梢血より白血球層を Nyco Prep (AXIS-SHIELD 社) を用いて採取後、total RNA 抽出・cDNA 合成・real-time PCR という実験方法にて、これまで報告のなかった末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現の計測を可能とした。ヒト白血球では BDNF mRNA は GDNF mRNA に比べて約 4 倍発現が豊富であり、PCR の amplification curve から十分に増減を評価出来ることもわかった。2) 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析のための予備検討：ヒト血清から Methylamp coupled DNA isolation and modification kit (Epigentek 社) を用いて、迅速に DNA の制限酵素消化・抽出・非メチル化シトシンのウラシルへの bisulfite 反応が出来ることがわかった。本年度の計測方法に関する詳細な検討から十分に臨床応用可能であることがわかったため、次年度からは未治療うつ病症例や難治性うつ病症例での解析を行う計画である。

A. 研究目的

近年精神科診断で頻用される DSM-IV のうつ病診断は、過去 2 週間の大うつ病エピソードの有無による横断診断であり、内因・外因・心因という病因・病態や生育歴、病前性格などの縦断的視点が考慮されていない。そのため、治療にもそれらの視点が反映されず、薬物治療に反応しない難治性うつ病が増加している。一方、うつ病の治療アルゴリズムが作成されているが、抗うつ薬治療に反応しないことが判明した段階で、電気けいれん療法 (ECT) やリチウム増強療法を選択する手順になっており、治療反応性や難治化予測の客観的診断法はまだ確立されていない。

うつ病の客観的・科学的診断については、約 30 年前から試みられている。歴史的には 70 年代のモノアミン代謝産物の尿中・血中・髄液中濃度による診断法に始まり、80 年代には視床下部一下垂体—副腎機能の抑制不全を標的としたデキサメサゾン抑制試験 (DST) による診断法や DST とアミン代謝産物濃度を組み合わせた診断法なども試みられたが、特異性などに問題があり実用化されなかった。その後は抗うつ薬がシナプス

間隙でのモノアミン再取り込み阻害を主要作用とするのに、臨床効果の発現には最低 2 週間という期間を要することから、うつ病の病態を反映するマーカーとして細胞内情報伝達物質や遺伝子発現などを検討するのが妥当ではないかと考えられるようになってきた。特に、抗うつ薬慢性投与やストレスによって脳内での発現が変動する、脳由来神経成長因子 (BDNF) ・グリア細胞由来神経成長因子 (GDNF) などの神経成長因子の発現を中心に、血清中の濃度の計測が行われてきた。しかしながらこれらの神経栄養因子の血清中産物の由来ははっきりせず、BDNF は血小板由来であるため血小板が生成された時点の状態を反映するなど、うつ病の臨床病状変化と神経栄養因子の発現をリアルタイムにモニターすることは出来ないなどの問題点のあることがわかってきた。しかしながら、うつ病治療の初期段階に抗うつ薬に対する治療反応性を予測し、適切な治療的介入をすることは、うつ病の難治化を予防するために必要不可欠である。このため本分担研究者らは、うつ病の予後に関連する生物学的マーカーを同定する目的で、未治療うつ病患者を対象に抗うつ薬治

療前・寛解後での、末梢血白血球由来の BDNF・GDNF の mRNA 発現や BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターのメチル化を解析する計画を立案してきた。初年度に当たる本年度は、末梢血白血球由来の BDNF, GDNF の mRNA 発現計測法の開発及び BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターのメチル化解析のための基礎検討を行った。

B. 方法

B-1. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現計測法の開発

ヒト末梢血 6 ml 採血後、血球遠心分離剤 (Nycoprep : AXIS-SHIELD 社) を用い 600 ×g、10 分の遠心分離によって白血球層 (WBC) を抽出する。RNA 抽出キット (Ribo-Pure Blood : Ambion 社) に付属した RNA Later 溶液 (Ambion 社) を WBC に加え、RNA の分解を防ぎ -80℃ にて保存する。保存したサンプルからの total RNA 抽出には、Ambion 社の Ribo-Pure Blood Kit を用いて行った。簡単に方法を示すと、サンプルを 120000 rpm、1 分の遠心後、沈殿に Lysis 溶液を加え、完全に溶解させる。続いて Sodium Acetate 溶液を加え、フェノール/クロロフォルム処理を行う。上清にエタノールを添加し、フィルターに核酸をトラップさせ Wash バッファーにて洗浄後、75℃ にて Elution 溶液を添加し、核酸を抽出する。抽出した核酸 2ug を対象に、逆転写キット (Quantiscript Reverse Transcription : Qiagen 社) を用いてゲノム DNA を除去後、cDNA へ逆転写を行った。GeneBank より検索したヒト BDNF, GDNF 遺伝子のコード領域の塩基配列をベースに、real-time PCR 法に必要な forward & reverse primer, TaqMan probe を、Primer Express (Applied Biosystems 社) にて作成した。逆転写反応によって作製された cDNA をサンプルに、primer, probe と DNA Sequence Detection System 7900-HT を用いて、real-time PCR 法にて各 mRNA 発現を計測した。

B-2. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析のための予備検討

BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターのメチル化の解析には、methylation specific PCR

(MSP) 法と bisulfite sequencing 法が用いられる。この方法では制限酵素消化と bisulfite 反応法をまず行う必要があるが、従来法ではこの過程に長時間を要する。従って本プロジェクトの目的である、抗うつ薬反応性を治療前あるいは治療初期に同定して難治化を予防するという趣旨に不適切となる恐れがある。このため初年度である本年度は、この制限酵素消化反応および bisulfite 反応過程の短縮化を Methylamp coupled DNA isolation and modification kit (Epigentek 社) の使用にて試み、本プロジェクトの目的に適するよう方法の改良を行った。

具体的には、血清サンプルを DNA digestion powder and buffer に混和して 65℃、10 分のインキュベーションにて DNA 消化を行った後に、isolation enhancer を含む buffer とカラム遠心操作にて DNA 抽出を行った。血清サンプルより抽出された DNA サンプルを、DNA modifier を含む buffer にて再びインキュベーションし、非メチル化シトシンをウラシルに変換した。その後は再度 DNA binding buffer と混和してカラム遠心操作にてウラシル化 DNA をカラム吸着後、DNA elution buffer によるカラムからの抽出を行った。

(倫理面への配慮)

被験者に対しては研究内容について十分な説明を行い文章にて同意を得た。本研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施した。

C. 研究成果

C-1. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現計測法の開発

末梢血よりグロビン由来の mRNA 発現を出来るだけ除外するため Nycoprep を用いて白血球層を分離し、これから total RNA を抽出して逆転写反応にて cDNA を合成する方法を用いて、real-time PCR 法による BDNF, GDNF mRNA 発現の計測を可能にすることに成功した。BDNF mRNA の発現は real-time PCR amplification curve でみると、おおよそ PCR サイクルで 29 サイクルから増幅されており、Ct 値は 32.5 サイクルと十分に検出できていた。GDNF mRNA の発現も同様に real-time PCR amplification curve でみる

と、おおよそ PCR サイクルで 31 サイクルから増幅されており、Ct 値は 34.5 サイクルと十分に検出できていた。今回の計測結果からみると、BDNF mRNA 発現量は GDNF mRNA 発現量に比べて、約 4 倍末梢血白血球では高いことがわかった。またこれらの mRNA 発現をモニターした real-time PCR の amplification curve からみて、未治療うつ病時に予想される発現低下にも本方法は十分対応しうる方法であると思われた。

C-2. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析のための予備検討

ヒト血清 1 ml から Methylamp coupled DNA isolation and modification kit (Epigentek 社) を用いて、DNA 制限酵素消化・抽出・bisulfite 反応を行い、GDNF 遺伝子第 1 エクソン上の CpG アイランド内のシトシン・メチル化を MSP 法にて検出することが可能であった。本キットの使用によって、血液採取から MSP 法へのステップを僅か 3 時間と大幅に短縮することが可能となった。

D. 考察

D-1. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現計測法の開発

本年度の研究結果から、ヒト末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現の計測が可能であることが明らかにされた。これまでにヒトでの BDNF 発現の報告は、血清・血漿を用いての検討と死後脳を用いての解析がある。うつ病の病状の変化と血清 BDNF 濃度の研究については、これまでに Shimizu ら (Biol Psychiatry 54: 70-75, 2003) や Karege ら (Biol Psychiatry 57:1068-1072, 2005) の報告がある。両者の研究とも、うつ病相期では有意な BDNF 濃度の低下を報告しており、特に前者の研究では BDNF 濃度低下は病相寛解期で回復することも報告されている。多数例での今後の検討を要するも、これらの報告は血清 BDNF 濃度の変動がうつ病の予後の推測に寄与する可能を示唆している。しかしながら血清 BDNF の由来の大半は、血小板からの放出によることが報告されており、血清 BDNF 濃度の低下は発現の減少ではなく血小板機能の低下を反映している可能性もある。同時に血小板由来という

ことは、血小板が骨髄で形成された時点での BDNF 発現を反映しており、採血時の病態を血清 BDNF 濃度はリアルタイムで反映しているわけではないと考えられる。また死後脳を用いた BDNF 発現の検討では、治療に伴う変化を検討することは不可能であり、本研究の趣旨には適していない研究手法である。従って末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現をモニターしていくことは、病状変化をよりリアルタイムでこれらの遺伝子発現が反映しているかを検討出来ると考える。脳内と末梢血白血球での mRNA 発現の相関については、今後、ラットを用いて解析していく必要があると思われる。また抗うつ薬の慢性投与によってラット海馬では BDNF mRNA 発現の亢進することが報告されており、本研究でも抗うつ薬治療によって白血球由来の BDNF mRNA も亢進する可能性があり、治療効果とは無関係に発現の亢進することも予想される。従って、今後はうつ病臨床症状の改善を慎重にモニターしながら、発現量の変化を追跡していく必要があると思われる。

D-2. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析のための予備検討

これまでのうつ病についての基礎的・臨床的研究から、うつ病相期での BDNF, GDNF 発現減少、病相寛解期での BDNF, GDNF 発現正常化が報告されている。最近のエピジェネティクス研究の進歩から、このような発現の変動には各遺伝子のプロモーター上にある CpG アイランドのシトシンのメチル化の変動が、密接に関与していると考えられている。従って末梢血由来ではあるが BDNF, GDNF 遺伝子のプロモーターのメチル化を治療前に解析することは、その後の抗うつ薬によるこれらの遺伝子発現の変動を予測する意味で重要な情報を提供してくれることになると思われる。初年度の実験結果から、迅速に血清サンプルから DNA 消化・抽出・修飾を行うことが可能であり、メチル化を MSP 法にて解析することも可能であることがわかった。

E. 結論

本年度の予備的実験の結果から、ヒト末

梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現を real-time PCR 法を用いることで、世界で初めて計測した。PCR amplification curve からみて、BDNF, GDNF mRNA 発現量の変動は十分に解析可能であることもわかった。BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターのメチル化を解析する目的で、Methylamp coupled DNA isolation and modification kit (Epigentek 社) を用いて血清サンプルから DNA の bisulfite 反応を行い、GDNF 遺伝子の第 1 エクソン内のシトシンのメチル化を検出することが出来た。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Erabi K, Morinobu S, Kawano K, Tsuji S, Yamawaki S. : Neonatal isolation changes the expression of IGF-IR and IGFBP-2 in the hippocampus in response to adulthood restraint stress. The International Journal of Neuropsychopharmacology 19:1-13, 2006.
- 2) Toki S, Morinobu S, Imanaka A, Yamamoto S, Yamawaki S, Honma K. : Importance of early lighting conditions in maternal care by dams well as anxiety and memory later in life of offspring. European Journal of Neuroscience 25:815-829, 2007.
- 3) 森信 繁 : うつ病の薬物療法の限界-そのときどうするか-, 臨床精神薬理.9-1671-1766, 2006
- 4) 森信 繁 : うつ病発症脆弱性と養育環境、基礎心理学研究(印刷中)
- 5) 森信 繁 : ストレス脆弱性形成と養育環境、児童青年精神医学とその近接領域(印刷中)

G-2. 学会発表

教育講演

- 1) 森信 繁 : ストレス脆弱性形成と養育

環境、第 47 回日本児童精神医学会総会、2006 年 10 月、幕張

シンポジウム

- 2) 森信 繁 : うつ病発症脆弱性と養育環境、第 25 回日本基礎心理学会、2006 年 6 月、広島
- 3) 森信 繁 : 社会ストレスと内分泌変化、第 1 回行動内分泌研究会、2006 年 10 月、横浜

一般講演

- 4) Imanaka A, Morinobu S, Toki S, Yamawaki S: Importance of early environment in the development of PTSD-like behavior. 25th Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologium. 2006.7. Chicago.
- 5) 岡村 寿代、森信 繁、岩本泰行、小鶴俊郎、山脇成人、田中康雄 : 3 歳児健療制度を用いた母親の養育ストレス度調査、第 47 回日本児童精神医学会総会、2006 年 10 月、幕張
- 6) 吉野敦雄、森信 繁、小野 泉、林 敬子 : Clomipramine が著効した小児うつ病に伴うひきこもりの一例、第 47 回日本児童精神医学会総会、2006 年 10 月、幕張

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費（こころの健康科学 研究事業）
分担研究報告書

難治性うつ病の治療反応性予測とfMRIによる客観的診断法の確立に関する研究

分担研究者 岡本泰昌 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学） 講師

研究要旨 本年度は、難治性うつ病の治療反応性の予測に向けて、薬物療法や認知行動療法（CBT）に対する反応性から、二群に分け両群の臨床的差異について後方視論的調査から明らかにする。また、難治性うつ病の客観的診断法の確立に向けて、海馬機能を評価するための課題を作成し、若年健常者を用いてその課題の妥当性を検証することを目的とした。その結果、抗うつ薬抵抗性うつ病の背景に気分障害の遺伝負因の存在が推定され、抗うつ薬抵抗性うつ病では、そのレベルが高いほど認知行動療法にも抵抗することが推定された。また、符号化及び想起フェーズの両方で海馬の賦活が確認され、今回作成した課題は、海馬機能の測定に用いることができると考えられた。

A. 研究目的

本年度は、難治性うつ病の治療反応性の予測に向けて、薬物療法や認知行動療法（CBT）に対する反応性から、二群に分け両群の臨床的差異について後方視論的調査から明らかにする。また、難治性うつ病の客観的診断法の確立に向けて、海馬機能を評価するための課題を作成し、若年健常者を用いてその課題の妥当性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

[検討-1-1] DSM-IVの大うつ病の診断基準を満足し、十分量の fluvoxamine を4週間投与したにも関わらず Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)による改善率が25%未満の症例、あるいは6週間投与したにも関わらず HRSDによる改善率が50%未満の症例を非反応群とした。それ以外の症例を反応群とした。これらの症例について年齢、性、診断（単一/反復性）、身体疾患の合併、ストレス因の存在、治療開始時の HRSD、Global Assessment of Functioning (GAF)などについて後方視論的に調査を行った。[検討-1-2] DSM-IVの大うつ病の診断基準を満足し、12週間の CBT を行い、その間の HRSDによる改善率が50%未満の症例を非反応群とした。それ以外の症例を反応群とした。抗うつ薬抵抗性の定義は Thase & Rush(1997)に従い分類した。CBT 実施前の

抗うつ薬抵抗性のレベルと CBT の治療反応性について比較検討した。

[検討-2] 海馬機能の測定のため、漢字二文字の単語の組み合わせを記憶する課題を作成し、若年健常者27名を対象に基礎検討を行った。課題前半では、単語対を被験者に記憶させ（符号化フェーズ）、後半では記憶した単語の組み合わせを判断させた（想起フェーズ）。脅威語の単語対を記憶する条件と中性語の単語対を記憶する条件が設定された。統制条件では2つの曜日の異同を判断させ、実験はブロックデザインで行われた。

倫理面への配慮

被験者に対しては研究内容について十分な説明を行い文章にて同意を得た。本研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施した。

C. 研究結果

[検討-1-1] 35例の対象の内、反応群は22例、非反応群は11例、中断群は4例であった。両群間で、年齢、性、診断（単一/反復性）、身体疾患の合併、ストレス因の存在、治療開始時の HRSD、Global Assessment of Functioning については変化がなかったが、遺伝負因（気分障害）の存在に関しては非反応群で高い割合（46% vs 9%）を示していた（図1）。[検討-1-2] 22例の対象の内、反応

群は10例、非反応群は12例であった。Stage Iの抵抗性うつ病4例中4例(100%)、Stage IIの7例中2例(28%)、Stage IIIの11例中3例(27%)が治療反応を示していた(図2)。

【検討-2】 符号化フェーズでは、左前頭前野、内側前頭前野、海馬、及び視覚野の賦活が認められた。さらに符号化フェーズにおける脅威語条件では、中性語条件と比較して後部帯状回の活動が亢進していた。想起フェーズでは符号化フェーズで賦活していた領域に加え、右前頭前野も賦活していた。また、想起フェーズにおける海馬活動は、脅威語条件よりも中性語条件において亢進していた(図3)。さらにPPI解析を用いて、海馬と皮質の結合性を評価した。その結果、海馬は前頭前野、島、下頭頂葉と強い関連性を示した。条件ごとに結合性を比較したところ、脅威語条件では、中性語条件と比較して島や前帯状回と結合性が高くなっていた。中性語条件では、脅威語条件と比較して側頭葉と強い結合性を示した。

D. 考察

検討-1-1の結果から、抗うつ薬抵抗性うつ病の背景に気分障害の遺伝負因の存在が推定された。また検討-1-2の結果から抗うつ薬抵抗性うつ病では、そのレベルが高いほど認知行動療法にも抵抗することが推定された。検討-2の結果から、符号化及び想起フェーズの両方で海馬の賦活が確認され、これまでの結果と一致する結果が得られた。

E. 結論

抗うつ薬抵抗性うつ病の要因として気分障害の遺伝負因や、抗うつ薬に抵抗する度合いが高いほどCBTに対しても抵抗する可能性が示唆された。また、脳機能画像研究からは今回作成した課題は、海馬機能の測定に用いることができると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉野敦雄、岡田剛、岡本泰昌、治療抵抗性うつ病の脳画像研究、脳と精神の医学(印刷中)
- 2) 岡田 剛、岡本泰昌、山脇成人 Functional MRI;うつ病の補助診断法としての可能性、精神医学(印刷中)

2. 学会発表

なし

図1 Fluvoxamine反応例/非反応例の臨床特徴

	反応	非反応	中断
症例数(例)	22	11	4
年齢(才)	49 _± 14	54 _± 15	58 _± 7
性(男/女)	11/11	5/6	2/2
診断(単一/反復性)	16/ 6	6/5	3/1
身体疾患(例)	8(36%)	3 (27%)	1 (25%)
遺伝負因(例)	2(9%)	5 (46%) *	1 (25%)
ストレス因(例)	19(86%)	10(91%)	4 (100%)
HAMD(治療開始時)	21 _± 4	21 _± 4	23 _± 8
GAF (治療開始時)	57 _± 7	55 _± 9	45 _± 16
Fluvoxamine投与量(mg)	144 _± 52	164 _± 23	125 _± 25
副作用(例)	5 (23%)	3 (27%)	3 (75%)

図2 薬物療法からみたCBGTの治療反応性の予測

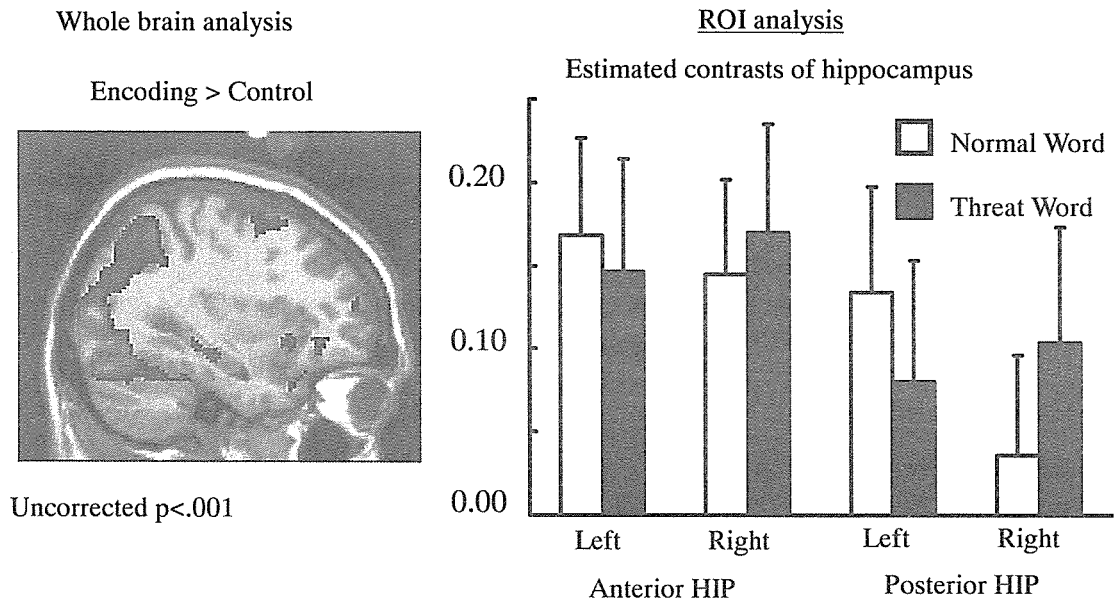
抗うつ薬投与量	反応(n=11)	非反応(n=12)
標準以下(n=1)	1(100%)	0(0%)
標準量(n=12)	7(58%)	5(42%)
標準以上(n=10)	3(30%)	7(70%)

治療抵抗性stage	反応(n=10)	非反応(n=12)
Stage I (n=4)	4(100%)	0 (0%)
Stage II (n=7)	3(38%)	5(62%)
Stage III (n=11)	3(27%)	8(78%)

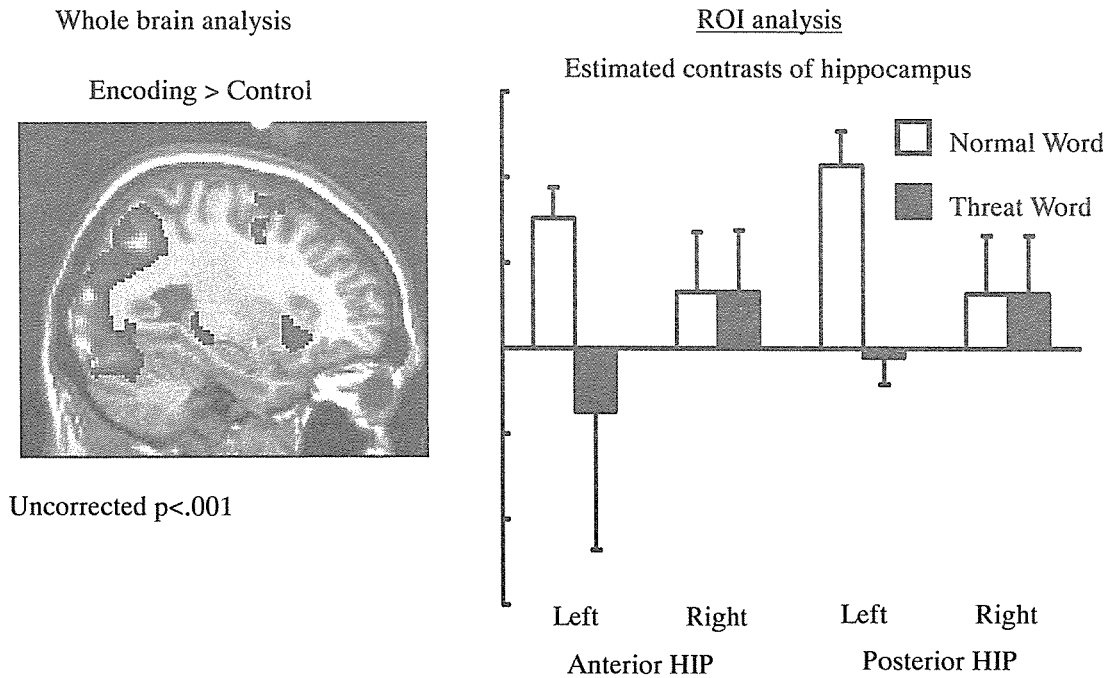
CBGTの反応; HAMD50%以上改善
 治療抵抗性stage; Thase and Rush (1997)

図3 脳賦活課題遂行中の海馬の活動

Activation during Encoding phase



Activation during Encoding phase



潜在性脳梗塞がうつ病の難治化に及ぼす影響

分担研究者 山下 英尚 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学） 助手

研究要旨 うつ病の難治化要因のひとつに脳血管障害などの脳の器質性変化の関与が想定されているが、実際に脳血管障害の合併とうつ病の長期的予後の関連について直接的に検討した報告は皆無に近い。本研究では脳血管障害の合併とうつ病の長期的予後の関連を明らかにすることを目的として潜在性脳梗塞（SCI）を合併するうつ病の長期的な予後についての臨床的検討をおこなった。その結果、SCIを合併するうつ病では平均10年の経過観察期間中にSCIを合併しないうつ病と比較してうつ病相の期間、入院回数ともに有意に多く、認知症を発症した割合も有意に高かった。この結果からは、特に高齢者におけるうつ病の難治化要因として脳血管障害の合併が大きな役割を果たしており、潜在性脳梗塞を合併するうつ病ではうつ病自体の長期的予後が低く、永続的な器質性の認知障害をきたしやすいことが明らかとなった。

A. 研究目的

従来から老年期のうつ病は成人のうつ病と比較して予後が悪いことは数多く報告されており、難治化、遷延化の要因に身体疾患の合併や加齢による脳の器質性変化などの影響が想定されていた。近年の脳画像研究の進歩によって、老年期のうつ病、特に高齢になってから発症するうつ病には脳血管障害を合併している患者の割合が高いことが我々のグループも含めて報告が相次ぎ、高齢発症のうつ病では発症や症状経過に脳血管障害が関与している部分が多いことが認識されるようになった。脳血管障害を合併しているうつ病では脳血管障害の合併のないうつ病と比較して抗うつ薬に対する治療反応性が低いこと、認知機能の全般的な低下が認められることは多くの報告があり、脳血管障害を合併するうつ病では長期的な予後が低いことは予測されているものの実際に長期予後について検討した報告は皆無である。

そこで本研究では脳血管障害の合併がうつ病の長期予後におよぼす影響を明らかにするために以下のような検討をおこなった。

B. 研究方法

1) 老年期うつ病の長期的予後に脳血管障害が与える影響の検討

平成2年度から平成12年度の間に広島大学病院および県立広島病院精神科で入院治療をおこなった50歳以上発症の大うつ病患者のうち、治療時に頭部MRIを施行され、初回入院

治療であった170例の患者を対象とした。上記の対象に対して研究の趣旨および研究への参加依頼を説明した文章とともに調査票を郵送し、治療開始以降現在までの健康状態（うつ病、認知症、その他の神経疾患、身体疾患など）に関する質問をおこなった。診療録で治療状況が確認できる対象については診療録の記載からも上記事項の確認をおこなった。

初回入院治療時のMRI所見（潜在性脳梗塞の有無）から対象を潜在性脳梗塞（SCI）を合併するうつ病（SCI+群）およびSCIを合併しないうつ病（SCI-群）に分け、両群の間で経過観察期間中のうつ病相の期間、回数、入院回数、脳卒中、パーキンソニズム、認知症、その他の身体疾患、死亡などの予後について比較をおこなった。

2) 前向き研究で用いる脳血管障害評価基準の作成

これまでに精神科領域で発表されている脳血管障害の重症度の評価尺度について米国立医学図書館(National Library of Medicine)が作成しているPubMedを用いて文献的にレビューをおこない、前向き研究で用いるための脳血管障害評価基準評価表を作成した。

（倫理面への配慮）被験者に対して本研究の趣旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。本研究は広島大学医学部倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施した。

C. 研究結果

1) 89例（SCI+群39例、男性13例、女性

26例、SCI - 群 50例、男性 18例、女性 32例、平均経過観察期間 9.4年) から回答が得られた。回答を得られた対象と得られなかった対象との間には年齢、性別などの背景因子には差はなかった(表1)。

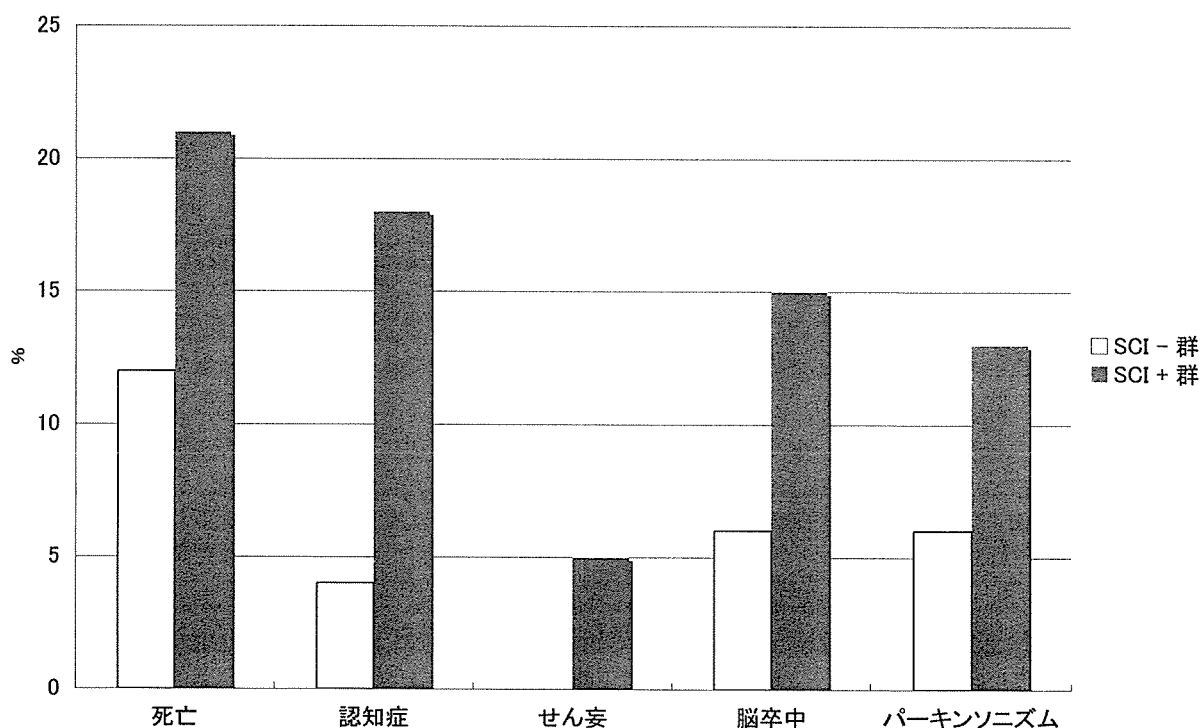
SCI + 群では SCI - 群と比較してうつ病相期間(平均 2.6年対 1.3年)、入院回数(平均 1.1回対 0.4回)ともに有意に多く(表2)、経過観察期間中に認知症を発症した割合(18%対 4%)も有意に高かった。脳卒中、パーキンソニズムの発症、経過観察期間中の死亡も SCI + 群で高かったものの有意ではなかった(図)。

表1 患者背景

	SCI - 群	SCI + 群	p-value
性別(男/女)	18/32	13/26	0.80
年齢	69.6±7.3	72.2±7.5	0.10
うつ病発症年齢	55.6±7.6	57.0±9.4	0.47
観察期間	10.0±3.6	8.6±3.2	0.06
教育年数	11.9±2.4	11.7±2.4	0.78

表2 気分障害の長期予後

	SCI - 群	SCI + 群	p-value
寛解を持続	18 (36%)	2 (5%)	< 0.001
うつ病相回数	1.3±3.7	2.3±2.4	0.21
合計うつ病相期間	1.3±2.1	2.6±2.2	0.01
うつ病による入院	0.4±0.7	1.1±1.3	0.004
躁病エピソード	3 (6%)	6 (15%)	0.17



2) 精神科領域で脳血管障害の重症度の評価に用いられている基準では表したもの、あるいはその改訂版が用いられている報告が多数を占めていた。これまで提案されている脳血管性うつ病の病態機序では基底核-前頭葉の神経回路の重要性を指摘しているものが多いため、前向き研究で用いる脳血管障害評価基準では前頭葉と基底核の病変を区別して評価できる Coffey らの基準(表 4)を改変して用いることとした。

D. 考察

SCI + 群ではうつ病自体の長期的予後が低く、持続的な器質性の認知障害をきたしやすいことが明らかとなった。認知症への進展は SCI - 群では 4%と同年代の健常高齢者と同程度であり、老年期うつ病の中でも特に SCI + 群において認知障害に注意しながら治療をおこなっていく必要性が示唆された。

本研究ではうつ病への罹患歴のない健常高齢者との比較をおこなっていないため、今後は健常高齢者と比較して結果を確認する必要がある。

表 3 MRI による T2 高信号領域の評価

1) 深部白質高信号	2) 脳室周囲高信号	3) 被殻、視床
Grade	Grade	Grade
0 なし	0 なし	0 なし
1 点状の高信号	1 Cap	1 点状病変
2 融合し始めている	2 なめらかな Rim	2 多数の点状病変
3 大きな融合した領域	3 深部白質まで広がる 不規則な PVH	3 びまん性病変

E. 結論

本研究は脳血管障害を伴ううつ病の長期的予後の低さや認知症の発症率の高さを実証的に明らかとした初めての研究である。本研究の結果は今後の治療手法開発のための研究の基礎となる重要な成果である。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Onoda K, Okamoto Y, Shishida K, Hashizume A, Ueda K, Kinoshita A, Yamashita H, Yamawaki S. : Anticipation of affective image modulates visual evoked magnetic fields (VEF). *Exp Brain Res.* 2006, 175(3):536-43.
- 2) Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, Watanabe A, Kurisu K, Yamawaki S, Kitaoka, T. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (in press).
- 3) Takami H, Okamoto Y, Yamashita H, Okada G, Yamawaki S. : Attenuated Anterior Cingulate Activation During a Verbal Fluency Task in Elderly Patients With a

History of Multiple-Episode Depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* (in press).

- 4) 淵上学、岡本泰昌、篠原清美、高見浩、山下英尚、山脇成人、熊谷和彦: Lithium と Cyclosporin の併用療法中に, lithium 投与中止を余儀なくされた, 強皮症を伴った双極性障害の 1 例. *精神医学* 48: 1233-1236, 2006.
- 5) 岩本崇志、山下英尚、撰香織、小早川誠、仙谷倫子、小鶴俊郎、岡本泰昌、森信繁、山脇成人: ECT が奏効したクッシング症候群・子宮体癌罹患の大うつ病患者の 1 例. *精神科* 9:440-446, 2006.
- 6) 木下亜紀子、岡本泰昌、上田一貴、松永美希、鈴木伸一、吉村晋平、志々田一宏、萬谷智之、山下英尚、岡田剛、山脇成人: うつ病患者の認知障害と認知行動療法の奏功機序に関する fMRI 研究. *精神薬療研究年報* 38:48-55, 2006.
- 7) 山下英尚、山脇成人: 精神神経系の加齢変化. *老年医学* (印刷中)
- 8) 山下英尚、山脇成人: 認知症予防とうつ病との関連性-特に脳血管性うつ病との関連について-. *分子精神医学* (印刷中)
- 9) 山下英尚、小鶴俊郎、日域広昭、岡田剛、

山協成人：脳卒中後うつ病の治療 SSRI と
SNRI. 成人病と生活習慣病(印刷中)

G-2. 学会発表

- 1) 山下英尚、山協成人：認知症予防とうつ病との関連性—特に脳血管性うつ病との関連について—ABC 研究会(2006年12月、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

難治性うつ病の長期転帰調査：bipolarityの関与

分担研究者 久住 一郎 北海道大学医学研究科神経機能学講座精神医学分野 講師

研究要旨 1995年に当科で調査した難治性うつ病症例26例（双極性5例、単極性21例）について最長11年間の長期転帰調査を行った。26例中18例は経過観察中に完全寛解に至ったが、そのうち6例は薬物療法中止後に再発した。寛解に寄与した薬物治療は炭酸リチウム、ドパミン・アゴニスト、L-サイロキシンなどであった。調査開始時に単極性うつ病と診断された21例のうち6例(29%)は最終観察時に双極性障害と診断されたことから、難治性うつ病においてbipolarityが大きな役割をはたしていることが示唆された。

A. 研究目的

作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を十分量、十分期間服用したのにもかかわらず、十分に改善しないうつ病は（抗うつ薬に）難治性うつ病と呼ばれ、うつ病患者全体に占める割合は必ずしも高くはないものの、長期に症状が持続するため臨床的には大きな問題である。しかし、難治性うつ病の原因・病態は未だ十分に解明されていない。本研究では難治性うつ病の長期経過を自然史的に検討した。なお、難治性うつ病の7年間にわたる長期経過を2002年に調査し、2006年に論文として発表した（Inoue et al., 2006）、本研究では同じ症例についてさらに経過観察期間を延長し、最長11年までの長期経過を報告する。

B. 方法

1995年当科で調査した難治性うつ病34例（精神経誌 98: 329-342, 1996）のうち、1995年以降1年以上経過を追うことが出来た26例（双極性うつ病5例、単極性うつ病21例）について最長11年間の前向き長期転帰調査を行った。難治性うつ病の定義は、「作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を十分量、十分期間服用したのにもかかわらず、十分に改善しないうつ病」とした。臨床背景・最終診断・寛解の有無・再発・増強治療の効果について検討した。なお、本研究は自然史的(naturalistic)な調査であり、調査対象となった患者の同意は得ていないが、

患者のプライバシーに関する情報が外部に一切漏れることがないように配慮した。

C. 研究成果

1) 単極性うつ病から双極性障害への診断の変更

1995年の観察開始時は双極性うつ病5例、単極性うつ病21例であり双極性の割合は19%であった。1-11年（平均7.8年）の観察期間の後、最終観察時の診断は双極性障害11例、単極性うつ病15例となり、双極性の割合は42%となった。観察開始時の単極性うつ病21例のうち6例(28.6%)が双極性障害に診断が変更となった。

2) 難治性双極性うつ病の初発病相

1995年調査時に難治性双極性うつ病と診断された5例は全例うつ病相で発症していた。単極性うつ病から双極性障害に診断変更となった6例を併せると、調査対象のうち最終診断が双極性障害であった11例は全例うつ病相で発症した。難治性うつ病相を有した双極性障害11例で、最初のうつ病相から最初の躁・軽躁病相出現までの期間は3-18年（平均8.4年）であった。

3) 寛解の有無

1995年調査時の難治性うつ病相が完全寛解（症状が消失し、機能も回復した状態）した症例を調査したところ、最終診断が単極性うつ病の症例では15例中9例が完全寛

解となった（残り 6 例は最終観察時は軽症であった）。一方、最終診断が双極性うつ病の症例では、11 例中 9 例が完全寛解となった（残りの症例は最終観察時に軽症 1 例、中等症 1 例であった）。寛解までのうつ病相期間は単極性うつ病で平均 5.6 年、双極性うつ病で平均 4.8 年であった。単極性うつ病の寛解例 9 例中 4 例（3 例は患者自身の判断で中断）、双極性うつ病の寛解例 9 例中 6 例（5 例は患者自身の判断で中断）は薬物治療中止となったが、薬物療法中止後経過を十分に追跡できた症例では単極性で 2 例、双極性で 4 例再発した。

4) 寛解に寄与した治療

1995 年調査時の難治性うつ病相の寛解に寄与したと考えられる治療を調査した。単極性うつ病のうち寛解した 9 例全例でドパミン・アゴニストが有効であり、一例でリチウム併用も有効であった。双極性うつ病のうち寛解した 9 例においても、ドパミン・アゴニストは 6 例で、リチウムは 4 例で、甲状腺ホルモン(L-サイロキシン)は 2 例で有効であり、寛解に寄与したと考えられた。自然史的な観察で薬剤の効果を評価したため、自然寛解との区別をできない点が、本結果の限界であるが、これらの結果を今後比較臨床試験で確認する必要がある。なお、すべての症例で以上の増強治療の薬剤は抗うつ薬あるいは気分安定薬に併用された。

5) 増強治療の有効率

1995 年に調査した個々の増強治療の有効率を長期観察後の最終病型診断に基づいて再解析すると、炭酸リチウムや甲状腺ホルモンの抗うつ薬との併用は単極性うつ病よりも双極性うつ病でより有効性が高い傾向がみられたが、ドパミン・アゴニストの抗うつ薬との併用は単極性うつ病でも双極性うつ病でも同様の有効率を示した（表）。興味深いことに 1995 年調査時点ではリチウム増強効果は単極性うつ病 4 例と双極性うつ病 1 例に有効であったが、2006 年の最終診断にもとづいて解析しなおすと、1995 年調査時の単極性うつ病 4 例中 3 例は後に双極性障害に診断変更となり、実は「潜在性の双極性うつ病」であったことが明らかとなった。

6) 単極性と双極性うつ病の鑑別

単極性うつ病と双極性うつ病の相違点について臨床背景を比較した。発症年齢は単極性で 38.2 ± 16.5 歳、双極性 31.4 ± 11.2 歳と双極性障害でより発症が早い傾向がみられたが、統計学的には有意ではなかった。第一度親族の双極性障害の遺伝歴は単極性 0%、双極性 36.4%で認められ、双極性障害で有意に多かった（Fischer 直接法 $P=0.037$ ）。さらに、診断が単極性うつ病から双極性障害に変更となった 6 例中 2 例（すなわち潜在性双極性うつ病）で第一度親族に双極性障害の遺伝歴がみられた。

D. 考察

双極性うつ病では抗うつ薬による躁転、不安定化のほか、抗うつ薬に対して治療抵抗性であることが従来から指摘されている。本研究の結果は難治性うつ病の成因において双極性(bipolarity)がはたす役割が大きいことを示唆している。

Sharma ら(2005)は、彼らの気分障害クリニックで紹介された難治性単極性うつ病を一年間経過観察し、SCIDにより DSM-IV 診断を行った。2 種類以上の十分な抗うつ薬治療に治療抵抗性であることを確認した 61 症例のうち、36 例(59%)は双極性障害(双極 I 型 2 例、双極 II 型 26 例、特定不能の双極性 8 例)と診断された。25 例(41%)は大うつ病性障害と診断されたが、そのうち 13 例は bipolar spectrum disorder (Ghaemi ら 2001) と診断された。したがって、家庭医あるいは他院の精神科医によって難治性単極性うつ病として治療されている症例の半数以上は双極性障害であり（一部は紹介された時点で誤診であり、一部は 1 年間の経過観察期間後に診断が確定した）、しかも大うつ病性障害の半数が双極スペクトラムであったことから、調査した難治性うつ病の約 80% は双極性の素因を有していた。Sharma らの結果は我々の所見と一致しており、難治性うつ病において bipolarity がはたす役割が大きいことを示唆している。

本研究では、難治性うつ病相を示した双極性障害 11 例全例で発症時の病相はうつ病相であった。少数例の検討であるため、結論は出来ないが、躁病相で発症した双極性

障害とうつ病相で発症した双極性障害でうつ病相の治療反応性が異なる可能性が示唆される。今後うつ病相の治療抵抗性について、うつ病相発症と躁病相発症の双極性障害を比較することは興味深い。うつ病相で発症して軽躁・躁病相が出現するまでは、確定診断後にふりかえてみると「潜在性の双極性うつ病」（あるいは false unipolar depression）と診断される（Goodwin and Jamison 1990）。これらの患者では、双極性障害の診断が確定するまで、長期にわたり気分安定薬による治療が積極的には行われないが、現時点では不可避といわざるをえない。適切な治療が行われなかったためにうつ病相が遷延した可能性もあり、双極性障害の早期診断法の開発が望まれる。

難治性うつ病 26 例中 18 例は経過観察中に完全寛解となった。寛解例の 10 例では薬物療法が中止されたが、そのうち 6 例では薬物療法中止後に再発した。再発率が高率であることから、単極性うつ病と双極性障害の両病型において薬物療法は寛解後も長期に継続すべきであると思われる。これまで難治性うつ病の長期転帰調査の報告はなかったが、我々の既報と同じ年に、Dunner ら (2006) が単極性および双極性の難治性うつ病患者 124 名を 2 年間経過観察し、報告した。彼らの報告によると、種々の作用機序の抗うつ薬や気分安定薬、抗精神病薬、リチウム、ホルモン、ECT などの treatment as usual (従来型の経験論的な治療) を行っても持続的な寛解にいたる症例はほとんどなく、観察開始 1 年後に寛解していた患者は 112 例中 4 例であり、そのうち 2 年後まで寛解が持続した症例はわずか 1 例であった。我々の追跡調査と同様に今後より長期に観察を続けることによって、あるいは、彼らが試みていない治療法の導入によって、もっと高い寛解率がえられるかもしれない。

寛解した単極性うつ病、双極性うつ病症例のそれぞれ 100%、67% で、ドパミン・アゴニストが寛解に寄与したことは興味深い。このことはドパミン・アゴニストが単極性うつ病でも双極性うつ病でも有効であることを示しており、ドパミン・アゴニストが上述した難治性の「潜在性の双極性うつ病」（あるいは false unipolar depression）の治療に適していることが示唆される。

軽躁・躁病相が出現する前に双極性うつ病であることを診断（あるいは疑うこと）できれば、適切な治療を初期から導入することが可能となるため理想的である。我々が調査した難治性うつ病症例で単極性うつ病と双極性うつ病の間に臨床背景の違いがあるかどうかを検討したところ、第一度親族における双極性障害の遺伝歴にのみ統計学的に有意な差がみられた。難治性うつ病の研究ではないが、単極性うつ病患者に比べて、双極性障害患者の第一度親族に双極性障害が多いことを指摘する報告も多い。本研究では潜在性双極性うつ病の第一度親族に双極性障害の遺伝歴が高率にみられた。Ghaemi ら (2001) が提唱しているように、第一度親族に双極性障害の遺伝歴がみられる場合には双極性であることを疑って、気分安定薬導入を考慮したほうがよいかもしれない。

E. 結論

本研究によって難治性うつ病の長期経過がはじめて明らかになった。大部分の症例 (69%) は寛解にいたるが、その後再発する症例も多く、長期の維持療法の必要性が示唆される。また、経過観察中に双極性障害に診断が変更となる症例も多く、難治性うつ病の一因として bipolarity の関与があげられる。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Inoue T, Nakagawa S, Kitaichi Y, Izumi T, Tanaka T, Masui T, Kusumi I, Denda K, Koyama T. : Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: The relevance of unrecognized bipolarity. J Affect Disord 95:61-67, 2006.

G-2. 学会発表

- 1) 井上 猛、久住一郎、他：難治性うつ病の長期転帰. 第 25 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会. 2006. 6. 2

参考文献

1) Dunner DL et al: Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. J. Clin. Psychiatry 67: 688-695, 2006.

2) Ghaemi SN et al: The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. J. Psychiatr. Pract. 7: 287-97, 2001.

3) Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness. New York, Oxford University Press, 1990.

4) Sharma V et al: A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? J. Affect. Disord. 84: 251-257, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 長期経過観察後の最終診断に基づいた病型別の増強治療の有効率
(有効率は1995年に調査したときのうつ病相における有効率である)。
括弧内は症例数。

	双極性	単極性	P値
炭酸リチウム	36.4% (11)	6.6% (15)	0.13
DAアゴニスト	62.5% (8)	60.0% (15)	NS
T4	66.7% (6)	12.5% (8)	0.09
MAOI	0.0% (3)	33.3% (3)	NS
ECT	50.0% (2)	50.0% (2)	NS

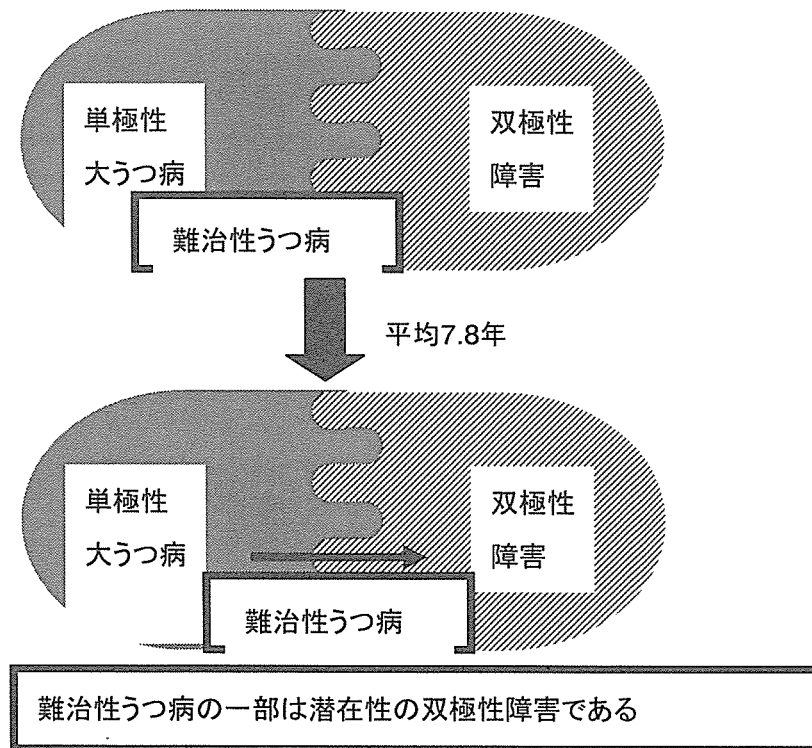


図 難治性うつ病における双極性の関与