

分担研究報告書

MRI による海馬容積の測定と評価

分担研究者 内富庸介 国立がんセンター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部 部長

研究要旨 これまでに、うつ病患者で小さな海馬容積が報告されているが、更に測定手技を向上させ、うつ病の診断補助、治療反応性予測等への応用が期待される。そこで、今回、これまでに策定した高解像度脳 MRI 画像を用いたマニュアルトレースによる海馬・扁桃体容積測定基準を元にし、海馬・扁桃体容積測定の信頼性の向上を目指し、多数例サンプルにおける、評価者内信頼性および評価者間信頼性の検討を行った。あわせて、本マニュアルによる手技の習得可能性を検討する目的として、前述の評価者間信頼性の評価および、新たな評価者が習得に要した時間を評価した。評価者内信頼性（再測定）用の画像を追加し、左右をランダムにするため右海馬測定画像の反転画像を追加し、測定順をランダム化した 660 の 1.5 Tesla 核磁気共鳴画像（MRI）による 3D-SPGR シークエンス画像を用いた。海馬・扁桃体容積測定の評価者内信頼性は級内相関（ICC）値にて評価した。今回は、660 画像の内、220 画像までの中間解析を行った。結果、海馬・扁桃体とも評価者内信頼性の ICC 値は 0.77-0.99 であった。評価者間信頼性は 0.73-0.95 であった。新たな評価者が手技を習得するのに要した期間は約 2 ヶ月であった。これらから、多数例サンプル画像においても、マニュアルトレース基準による海馬・扁桃体容積測定の信頼性が確認され、今後の研究につながる結果が得られた。

A. 研究目的

ストレス社会においてうつ病が社会的な問題となっている。うつ病による疾病負担は全疾病と比較して第 4 位と非常に影響が大きく、2020 年には第 2 位になると予想される。患者の心理的負担のみでなく、心筋梗塞、脳卒中発症や治療予後とも関連するなど、今すぐ対策を採るべき重要な課題である。しかしながら、現在、主に使用されているうつ病診断基準は症状を基とした横断的診断であり、病態・病因に基づいておらず、病態・病因に基づく画期的治療法の開発に至っていない。更に、病態に基づく治療反応性・予後診断のための客観的指標・診断法の確立も必要である。

そうした中、近年、急速に発達した脳画像撮像手技を用いた、うつ病患者の研究の結果、慢性再発性大うつ病において、記憶・情動と関連する海馬の容積が、健常対照者と比較して有意に小さいという報告がなされた。

海馬容積は、うつ病発症後からの経過が長期であるほど小さく、結果として小さくなったと考察されているが、うつ病発症前

から縦断的に観察した研究はなく、最終的な結論は得られていない。また、治療反応性との関連、診断補助としての性能についての検討はほとんどなされておらず、今後の検討が必要である。扁桃体容積に関してもいくつか報告はなされているが、結論は得られておらず、測定精度など方法論の問題が指摘されており、更に精度の高い測定方法の開発が必要である。

これまでの海馬および海馬に隣接し、情動調節に海馬とともに重要な機能を果たす扁桃体容積を測定した報告は、その多くが症例数が少ないなど問題点が挙げられる。そこで、今回は、まず、測定手技の信頼性を向上させるため、多数例サンプルにおける、海馬および扁桃体容積測定の手技の確認および信頼性の確認を行うとともに、二次目的として、これまでに作成した測定マニュアルに従い、新たな評価者による手技習得可能性について検討を行った。

B. 方法

国立がんセンター東病院乳腺外科において乳がんの初回手術を受けた 18-55 歳女性

の GE 製 1.5 Tesla 核磁気共鳴画像 (MRI) により高解像度 3D-SPGR シークエンス (TR=25msec, TE=5msec, flip angle=45°, number of excitation=2, matrix=256×256 pixel, field of view=230mm) を用いて撮像された脳画像のデータベースを使用した、初回乳がん術後のうつ病と脳形態の関連についての検討研究で測定する画像を使用した。上記研究は、国立がんセンター倫理審査委員会で承認された後に行われ、参加者に対して文書を用いて十分な説明後、同意を得て行われた。また、臨床研究の指針等、必要な法令等を遵守し行われた。

海馬・扁桃体容積の測定は既に策定したマニュアルトレースのための基準および方法に従い、コンピューター画面に ANALYZE PC software を用いて表示した脳画像上の海馬・扁桃体境界をペンタブレットデバイスを使用してトレースを行った。最終的に海馬・扁桃体に含まれるボクセル数から容積を算出した (松岡ら、脳神経, 55 巻 8 号 2003 年)。海馬頭部と扁桃体、海馬尾部と視床後部の区別、扁桃体前縁境界は、他の脳部位と区別が困難であるため、補助線や海馬・扁桃体以外の特徴的な脳内構造物を外的基準として使用し、ある脳部位については除外する方法を採用し、計測の信頼性を向上させることとした。

海馬境界のトレースは、海馬尾部から同定し、体部、頭部へと進めた。(松岡ら、脳神経, 55 巻 8 号 2003 年)。

尾部最後部は、灰白質が側脳室三角に接して内側下部に出現するスライスと定義した。Andreas-Retzius gyrus と小帯回、脳弓脚は尾部から除外した。尾部内側の境界は白質により容易に判別できた。前方に進むと、小帯回と Andreas-Retzius gyrus から海馬尾部を区別する際に注意を要した。尾部と Andreas-Retzius gyrus の間に任意の境界線を設ける必要があり、側脳三角の内側端から海馬傍回に至る垂直線を引いた。海馬尾部から上方境界を定めるための境界線も使用した。脳脚から区別が難しく、側脳室三角に接するような灰白質として出現する。そこで、水平線を脳槽上方と脳梁の境界から側脳室三角まで引いた。尾部下端は灰白質から白質への移行により同定した。

前方に進むと、視床枕が描出され、尾部

は内側が押しつぶされるような形態をとる。脳弓脚を外側境界とする。海馬支脚を下方境界とした。

体部の上方と下方境界は矢状断で同定可能であった。冠状断像で体部と内側嗅領は S 状の構造物の上を囲んでいるいくつかの部位から構成され、上半分は灰白質の海馬支脚、アンモン角、歯状回と海馬采を含み、下部は海馬傍回がある。海馬采は体部の上内側に存在し、画面上では白質として定義され海馬に含め、これと海馬白板を上端とした。矢状断像は上端の視覚化に適しており参照しながら境界を決定した。内嗅皮質から海馬傍回を区別するのは非常に困難であるが、海馬支脚の下端に沿って脳槽に真っ直ぐ抜けた。

上内側は、鉤状尖と海馬支脚の位置関係に注意して処理し、外側境界は、側脳室下角で決定した。

頭部上方は灰白質が扁桃体、海馬、基底核と混在し、境界の同定が困難であるが、海馬の外側、前方、上方の境界を確認する構造物として側脳室下角、鉤状窩を使用した。海馬白板も上前方の境界を確認する構造物である。矢状断像も使用し、前方境界を決定した。また、水平断像も前方内側境界の確認に使用した。内側と下方の境界は、体部の境界と同様であった。

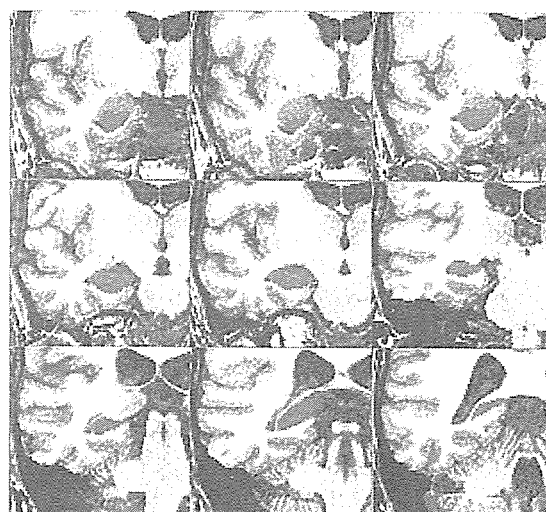


図 1、海馬境界の例、左上図から海馬の前部から後部に向かって示す

扁桃体のトレースは、まず、冠状断像で、扁桃体と側頭葉頸部が灰白質と同等の大きさに見える最前方スライスを決定し、この

スライスを扁桃体前方境界とした。扁桃体は、嗅内溝からトレースを開始し、半月回から脳槽に抜けるように描いた。詳細は松岡らの報告に記述されている（松岡ら、脳神経, 55 巻 8 号 2003 年）。

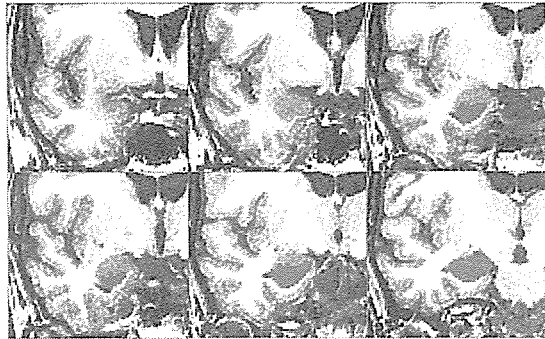


図 2、扁桃体境界の例、左上図から、扁桃体の前部から後部に向かって図示（上記の図 1 と重複するスライド含む）

測定する MRI 脳画像数は 264 画像であった。右の海馬・扁桃体容積測定に際し、左右のバイアスを防ぐために測定者にブラインドで、左右反転した画像を作成し、264 画像に追加した。また、測定順によるバイアスを避けるため順をランダム化し、測定精度の中間評価として評価者内（再測定）信頼性を評価のため、100 画像ごとに 10 画像を複製しランダムな順で挿入した。更に、最終的な再測定信頼性評価のために全画像から 30 画像を複製しランダムな順で挿入した。結果として全体で 660 画像のトレースを行うこととした。最終的な主目的は 660 画像測定時の 30 画像の評価者内信頼性としての級内相関 (ICC) 値とした。また、中間解析として各 100 画像ごとの評価者内信頼性を評価した。中間解析の ICC 値は、その値が 0.7 以下の場合には 100 画像を再度測定するための基準として使用した。評価者間信頼性を評価するために、はじめの 200 画像からランダムに 15 画像を選択し、下記に記述する他評価者に測定させ、ICC 値を算出した。

上記の評価者間信頼性の値は、新たな評価者が既存のマニュアルに従い本手技の習得が可能か否かを検討するための、本研究の二次目的の評価を兼ねている。新たな評

価者と既存の訓練された評価者との間の評価者間信頼性としての ICC 値が 0.7 以上であれば、手技が習得できたと判断することとした。この二人目の測定者は、既存のマニュアルトレース基準に従い新たに手技の習得を行う者とし、これまでに十分訓練された測定手技を習得した者の指導の下、十分習得できたと判断され、評価者間 ICC が 0.7 以上であることが確認される時点までの期間を測定した。

また、参照として、1 海馬・扁桃体容積測定に要する時間を概算した。

今回は、220 画像までの中間報告結果を示す。

C. 研究成果

1-110 画像中の 10 画像における海馬容積の評価者内信頼性は ICC=0.98、扁桃体は ICC=0.99、111-220 画像中ではそれぞれ、0.96 および 0.77 であった。1-220 画像全体の 20 画像の ICC はそれぞれ 0.97 および 0.94 であった。1 海馬・扁桃体測定に要する時間は約 2 時間であった。

新たな評価者は精神科医師で、既に策定されているマニュアルトレース基準を元に練習用の脳画像を用いてトレースの練習をするとともに、既に測定手技を習得している測定者から直接 3 回、電話他で数回、海馬・扁桃体の形態、トレース基準についての指導を受けた。1-220 画像までの 15 画像を用いた、新たな評価者との評価者間信頼性は海馬で ICC=0.95、扁桃体で ICC=0.73 であった。新たな評価者の手技習得は 2 ヶ月を要した。

探索的に、海馬、扁桃体それぞれの一度目の測定と二度目の測定値をプロットすると、図 3 及び図 4 のようになり、測定回数により値が大きく外れ値を示すことは無かった。

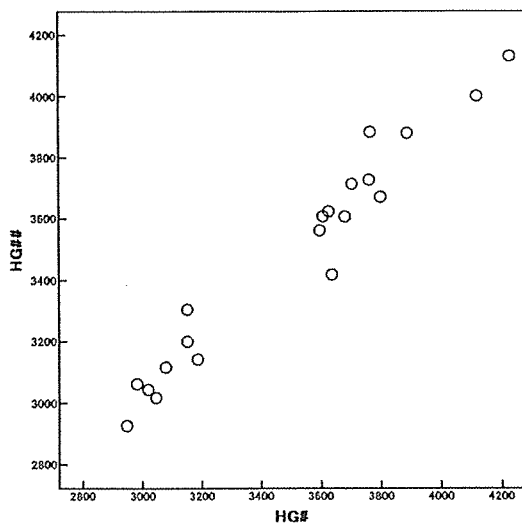


図 3、海馬容積一度目測定と二度目測定
の値プロット図 (HG# : 海馬容積一度
目測定値; GH## : 海馬容積二度目測定
値; 単位は mm³)

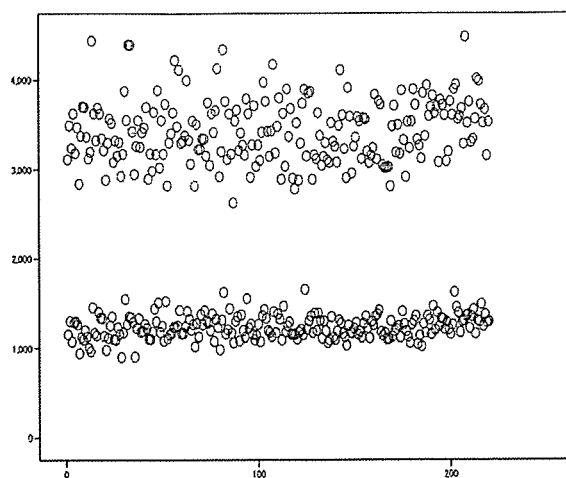


図 5、測定順ごとの海馬容積および扁
桃体容積値 (横軸 : 測定順; 縦軸 : 容
積値 mm³)

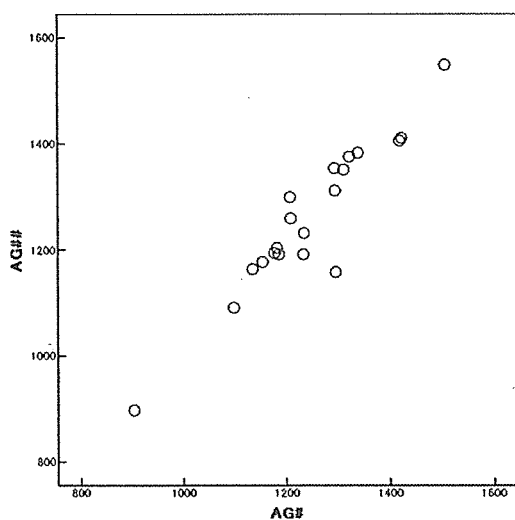


図 4、扁桃体容積一度目測定と二度目
測定値プロット図 (AG# : 扁桃体容積
一度目測定値; AG## : 扁桃体容積二度目
測定値; 単位は mm³)

また、測定順による時間的な偏りを検討
するため、測定順による海馬容積、扁桃体
容積値をプロットした図 5 を以下に示す。
測定順によるバイアスは認められなかった。

D. 考察

220 画像と多数例の画像サンプル測定に
おいても海馬・扁桃体容積測定の信頼性は、
過去の報告と比較して差を認めなかった。
また、これまでに策定した、海馬・扁桃体
容積測定のマニュアルトレース基準を用い
れば、十分な測定信頼性を得られるまでの
手技が習得できることが確認された。

E. 結論

1.5T MRI による高解像度 3D-SPGR シーク
エンスを用いて撮像した脳画像を元にした、
海馬・扁桃体容積測定は十分な信頼性が確
認された。今後、うつ病と海馬・扁桃体容
積の関連についての因果関係推測のための
縦断研究、診断補助としての性能、治療反
応性の予測のための研究等へとつながる結
果が得られた。

G. 研究発表

- 1) Nakaya N, Hansen PE, Schapiro IR, Eplöv LF, Saito-Nakaya K, Uchitomi Y, Johansen C, Personality traits and cancer survival: a Danish cohort study, Br J Cancer. 95:146-152, 2006
- 2) Saito-Nakaya K, Nakaya N, Fujimori M, Akizuki N, Yoshikawa E, Kobayakawa M, Nagai K, Nishiwaki Y, Tsubono Y, Uchitomi Y, Marital

- status, social support and survival after curative resection in non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*, 97:206-213, 2006
- 3) Nakaya N, Goto K, Saito-Nakaya K, Inagaki M, Otani T, Akechi T, Nagai K, Hojo F, Uchitomi Y, Tsugane S, Nishiwaki Y, The Lung Cancer Database Project at the National Cancer Center, Japan: Study Design, Corresponding Rate and Profiles of Cohort, *Jpn J Clin Oncol*, 36:280-284, 2006
 - 4) Akechi T, Akizuki N, Okamura M, Shimizu K, Oba A, Ito T, Yoshikawa E, Nakano T, Inagaki M, Uchitomi Y, Psychological Distress Experienced by Families of Cancer Patients: Preliminary Findings from Psychiatric Consultation of a Cancer Center Hospital, *Jpn J Clin Oncol*, 36:329-332, 2006
 - 5) Yoshikawa E, Matsuoka Y, Yamasue H, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, Fujimori M, Nakaya N, Akizuki N, Imoto S, Murakami K, Kasai K, Uchitomi Y, Prefrontal Cortex and Amygdala Volume in First Minor or Major Depressive Episode After Cancer Diagnosis, *Biol Psychiatry*, 59:707-712, 2006
 - 6) Akechi T, Iwasaki M, Uchitomi Y, Tsugane S, Alcohol consumption and suicide among middle-aged men in Japan, *Br J Psychiatry*, 188:231-236, 2006
 - 7) Morita T, Miyashita M, Shibagaki M, Hirai K, Ashiya T, Ishihara T, Matsubara T, Miyoshi I, Nakaho T, Nakashima N, Onishi H, Ozawa T, Suenaga K, Tajima T, Akechi T, Uchitomi Y, Knowledge and beliefs about end-of-life care and the effects of specialized palliative care: a population-based survey in Japan, *Neurosci Res*, 56:344-346, 2006
 - 8) Hirai K, , Miyashita M, Morita T, Sanjo M, Uchitomi Y, Good Death in Japanese Cancer Care: A Qualitative Study, *J Pain Symptom Manage.*, 31:140-147, 2006
 - 9) Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Sima Y, Furukawa TA, Uchitomi Y, Screening for depression in terminally ill cancer patients in Japan., *J Pain Symptom Manage*, 31:5-12, 2006
 - 10) Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akizuki N, Yoshikawa E, Kobayakawa M, Fujimori M, Nagai K, Nishiwaki Y, Fukudo S, Tsubono Y, Uchitomi Y, Depression and survival in patients with non-small cell lung cancer after curative resection: a preliminary study, *Cancer Sci*, 97:199-205, 2006
 - 11) Akechi T, Okuyama T, Akizuki N, Azuma H, Sagawa R, Furukawa TA, Uchitomi Y, Course of psychological distress and its predictors in advanced non-small cell lung cancer patients, *Psychooncology*, 15:463-473, 2006
 - 12) Matsuoka Y, Nagamine M, Inagaki M, Yoshikawa E, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, Hara E, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y, Cavum septi pellucidi and intrusive recollections in cancer survivors. *Neurosci Res*, 56:344-346, 2006
 - 13) Matsuoka Y., Nagamine M., and Uchitomi Y.: Intrusion in women with breast cancer. In: Kato N., Kawata M., Pitman RK. (Eds.) *PTSD: Brain Mechanism and Clinical Implications*, pp 169-178, Springer-Verlag, Tokyo, 2006
 - 14) Fujimori M, Kobayakawa M, Nakaya N, Nagai K, Nishiwaki Y, Inagaki M, Uchitomi Y.: Psychometric properties of the Japanese version of the quality of life-Cancer Survivors Instrument. *Quality of Life Research*. 15:1633-1638, 2006
 - 15) 梅澤志乃, 藤森麻衣子, 内富庸介: Bad news (悪い知らせ) が伝えられた患者

- のケア. がん看護 11 : 767-770、2006
- 16) 内富庸介、清水研、他：精神科医によるメンタルケア；多職種チームのための周期術マニュアル 4 / 頭頸部癌. メヂカルフレンド社. 84-92、2006
 - 17) 藤森麻衣子、内富庸介：がん医療におけるコミュニケーション；自分らしくがんと上手に取り組むために. JIM 16 : 302-307、2006
 - 18) 清水研、秋月伸哉、岡村優子、嶋本正弥、中野智仁、内富庸介：成人病・生活習慣病とうつ病－誤診と見逃しを避けるために 悪性腫瘍とうつ病. 成人病と生活習慣病 36 : 268-272、2006
 - 19) 岡村優子、内富庸介、他：再発乳癌患者に対する精神的支援. 再発乳癌診療ハンドブック. 中外医学社 117-125、2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

難治性うつ病の診断・治療の生物学的マーカー開発に関する研究

分担研究者 竹林 実 国立病院機構呉医療センター 精神科科長・臨床研究部 室長

研究要旨 難治性うつ病の病因・病態を考慮したうつ病の治療反応性予測と難治性うつ病の客観的診断法、特に生物学的マーカーを確立することを目的として、病態・治療との関連性が近年指摘されている神経新生(neurogenesis)に着目し、その調節に重要であることがすでに知られている3種類の栄養因子・成長因子について患者末梢血液を用いて検討を行った。うつ病患者の血中 GDNF (グリア細胞由来神経栄養因子) 濃度は、健常者と比較して有意に低く、血中 VEGF (血管内皮成長因子) 濃度は有意に高かったが、血中 bFGF (塩基性線維芽細胞成長因子) 濃度は有意な差はなかった。今回の結果は、プレリナリーであるが、血中 GDNF および VEGF がうつ病の生物学的マーカーとなる可能性を示唆した。

A. 研究目的

うつ病は近年、ストレス社会において増加し、SSRI, SNRI などの新世代抗うつ薬の開発はなされているものの、改善しない難治性うつ病が相当数存在しており、自殺増加の大きな要因にもなっている。一方で、現在のうつ病の診断基準は病態を十分に考慮したものではなくなっている。本研究では、客観的な生物学的血液マーカーを用いて病因・病態を考慮したうつ病の治療反応性予測と難治性うつ病の客観的診断法を確立することを目的とする。

うつ病は、最近の画像および死後脳研究の進展から脳の神経・グリア回路網の器質的障害であると考えられている。以前は発達期しか生じないと考えられていた神経新生(neurogenesis)が健常成人の脳の特定の部位でも生じていることが近年明らかとなっており、神経新生の変化がうつ病の病態・治療に関連しているという指摘がなされている。一方、神経新生調節因子である栄養因子・成長因子が、うつ病の血液マーカーとして有用かどうか十分な検討はされていない。

今年度は、神経新生の調節に重要であることがすでに知られている3種類の栄養因子・成長因子である GDNF (グリア細胞由来神経栄養因子)、VEGF (血管内皮成長因子) と bFGF (塩基性線維芽細胞成長因子) に着

目して末梢血液を用いて検討を行った。

B. 方法

(1) 呉医療センター倫理委員会での承認を受け、文書によるインフォームドコンセントを得た、うつ病および躁うつ病患者 56 名 (全例服薬中、部分あるいは完全寛解状態) および健常人 56 名の血中 GDNF および TGFβ について、全血サンプルを酸処置し、ELISA 法を用いて定量化を行った。

患者および健常者の男女比は同じであり 17:39 であった。平均年齢は患者群 59.0 才であり健常者群 47.5 才と比較して有意に高かった。発病年齢は 51.9 才であり、うつ病と躁うつ病群では発病年齢には有意な差は無かった。病相エピソードは平均 3.01 回であり、抗うつ薬内服量はイミプラミン換算で 117.7mg であった。

(2) 国立精神・神経センター武蔵病院倫理委員会での承認を受け、文書による同意が得られたうつ病患者 16 名 (全例服薬中、部分あるいは完全寛解状態) および健常者 16 名を対象に血清を用いて VEGF および bFGF について ELISA 法にて定量化を行った。

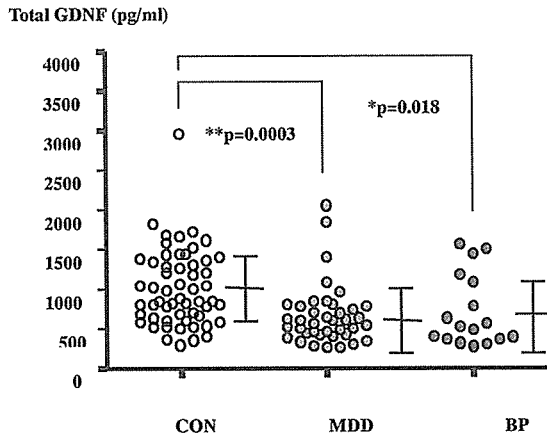
患者および健常者の男女比は同じであり 8:8 であった。平均年齢は患者群 53.2 才であり健常者群 53.8 才と比較して差は無かった。発病年齢は 45.2 才であった。病相エピソードは平均 8.5 回であり、抗うつ薬内服

量はイミプラミン換算で117.0mgであった。

C. 研究成果

(1) うつ病(MDD)および躁うつ病(BP)患者の血中 GDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低かった ($P < 0.05$) (Fig1)。

Fig.1



一方、血中 TGFβ濃度は健常人との差は見られなかった (Fig 2)。また、血中 GDNF 濃度と年齢の間には相関は認めなかった (Pearson's correlation coefficient: -0.126) (Fig 3)。

Fig. 2

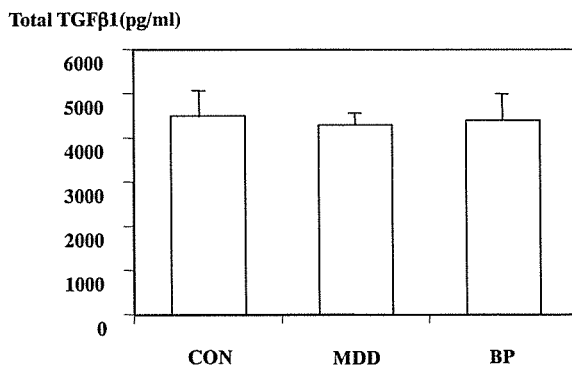
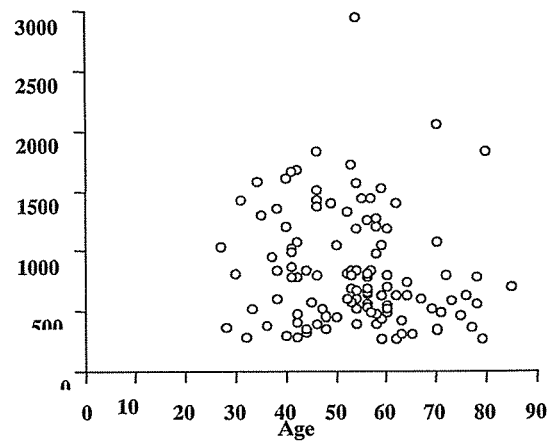


Fig. 3

Total GDNF (pg/ml)



(2) 血中 VEGF 濃度は、うつ病患者で有意に高かった ($p=0.016$) (Fig. 4)が、血中 bFGF 濃度は有意な差はなかった (Fig. 5)。特に、うつ病患者群の中で精神疾患の遺伝負因 (FH: Family History) のある患者に VEGF が高い傾向が見られた (Fig. 6)。血中 VEGF と抗うつ薬内服量の間には有意な相関はなかった (Fig. 7)。

Fig. 4

VEGF (pg/ml)

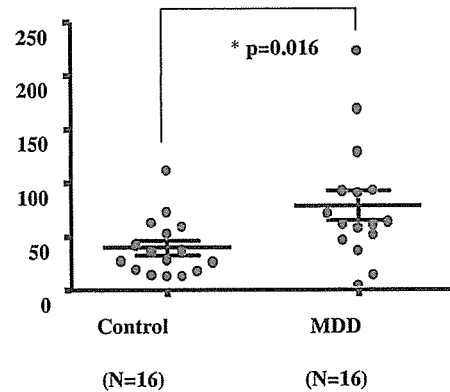


Fig.5

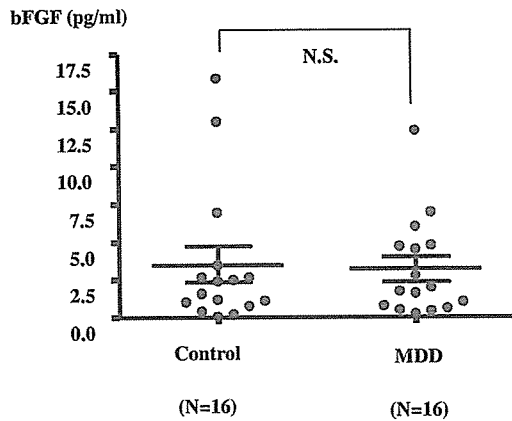


Fig.6

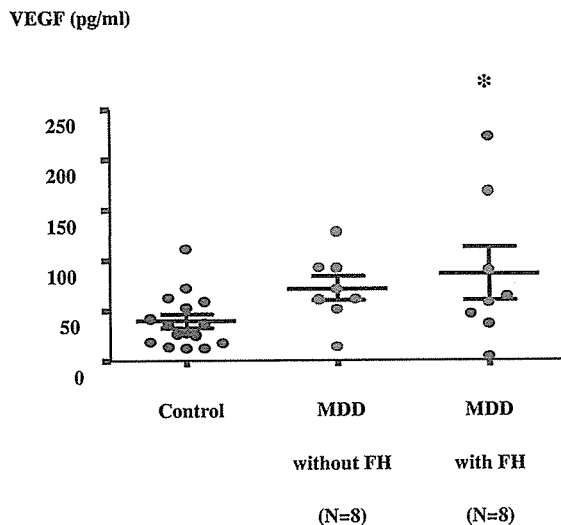
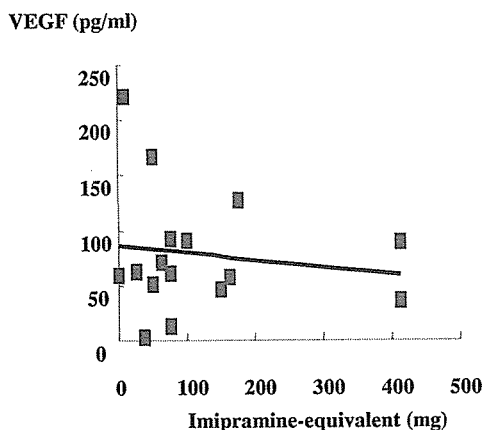


Fig.7



D. 考察

プレリミナリーな結果であり、未服薬患者での検討および死後脳などを用いた直接的な検討が必要であるが、今回の結果は、血中 GDNF および VEGF がうつ病の生物学的マーカーとなる可能性を示唆した。

神経新生にかかわる栄養因子・成長因子の調節機構は複雑であり、複数のマーカーを組み合わせることにより、また、精神症状の程度、遺伝負因の有無などの臨床プロファイルも考慮することにより、マーカーとして特異性・感受性を高めることができる可能性があり、総合的な検討および解析が必要である。

E. 結論

うつ病の生物学的血液マーカーとして GDNF および VEGF が有用である可能性がある。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, Miyoshi I, Kozuru T, Hikasa S, Okamoto Y, Shinno H, Morinobu S, Yamawaki S.: Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9 : 607-612, 2006.
- 2) M Tsuchioka, M Takebayashi, K Hisaoka, Y Nakata: Serotonin increases glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression in C6 glioma cells: Implication in Src family-dependent fibroblast growth factor receptor (FGFR) transactivation. *Journal of Pharmacological Sciences* 101 (supplement I), 85, 2006.
- 3) 土岡麻美、竹林 実:脳におけるトランスアクチベーション機構についてーモノアミンと神経栄養因子とのクロストークの可能性ー*精神科* 9, 344-350, 2006

G-2. 学会発表

- 1) M Takebayashi, R Hashimoto, K Hisaoka, M Tsuchioka, M Ryoji, H Kunugi: Increased serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with major depressive disorders. Society for Neuroscience Abstract 95.1, 2006.
- 2) 竹林 実、橋本亮太、久岡一恵、土岡麻美、龍治英、功刀 浩：うつ病患者の血中における神経新生関連成長因子に関する検討。第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学会合同年会(名古屋) 2006年9月14-16日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有用性の検討：血中 HVA, BDNF 動態からの検討

分担研究者 中村 純 産業医科大学精神医学教室 教授

研究要旨 難治性うつ病患者に対する非定型抗精神病薬併用療法の有効性を検討した。非定型抗精神病薬併用療法の有効性は52%であった。responderでは治療前の血中HVA濃度が高値であり、抑うつ症状の改善と共に低下した。また、抑うつ症状と血中BDNF濃度との間には負の相関があり、非定型抗精神病薬併用療法への responderでは血中BDNF濃度が増加していた。以上のことから、難治性うつ病に対して非定型抗精神病薬の併用投与は有効であり、その作用機序にはドパミン神経やBDNFへの影響が関係している可能性が明らかとなった。

A. 研究目的

作用機序の異なる2種類の抗うつ薬を十分量（例えばイミプラミン換算で150mg/day以上）、十分期間（最低4週間以上）投与しても、抑うつ症状が改善しないものを一般的に難治性うつ病と呼んでいる。難治性うつ病に対する治療法としては、リチウム、甲状腺ホルモンあるいはドパミン作動薬の追加による抗うつ薬の増強療法や電気痙攣療法が試みられている。我々はこれまで、難治性うつ病に対して先行投与のクロミプラミンにカルバマゼピンの追加により著効した症例や経頭蓋的磁気刺激療法の有効性について報告した（図1）。今回の研究では、難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有用性についての検討を行うことを目的とした。さらに難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の作用をカテコールアミン動態や脳由来神経栄養因子(BDNF)への影響の観点からも検討した。

B. 方法

対象は産業医科大学病院神経精神科の外来および入院患者25例である（性別 M/F: 10/15, 年齢 56±17 yr）。20例がDSM-IVの大うつ病性障害、5例が双極I型障害（最も最近のエピソードがうつ病）であり、22例が精神病性の特徴を伴っていた。全例に対して非定型抗精神病薬による治療が行われた。精神症状の評価はHamilton Rating Scale for Depression (Ham-D)とPositive and

Negative Symptom Scale (PANSS)で行い、Ham-D得点が50%以上改善した群をresponder群、50%未満をnonresponder群とした。また、非定型抗精神病薬投与直前と投与4週間後に採血を行いカテコールアミン代謝産物(HVA, MHPG)の血中濃度をHPLC-ECD法、BDNFの血中濃度をsandwich ELISA法で測定した。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、患者には書面による説明を行い同意を得た。

C. 研究成果

1) 血中MHPG濃度に関しては、健常者群(106例)、精神病性の特徴を伴わないうつ病群(88例)、精神病性の特徴を伴ううつ病群(34例)の3群間に差は認められなかった(図2)。2) 血中HVA濃度に関しては、健常者群、精神病性の特徴を伴わないうつ病群と比べて精神病性の特徴を伴ううつ病群で有意に高値であった(図3)。3) うつ状態と血中BDNF濃度との間には負の相関が認められた(図4)。4) 精神病性の特徴を伴ううつ病25例中22例では抗うつ薬あるいは気分安定薬が少なくとも4週間以上先行投与されている症例に非定型抗精神病薬(リスペリドン17例、ペロスピロン3例、オランザピン2例)が追加投与され、残り3例ではリスペリドン単剤による治療が行われた。先行投与されていた薬物の内訳は、パロキセチン7例、リチウム4例、バルプロ酸3例、ミルナシプラン2例、フルボキサミン2例、クロミプ

ラミン 1 例、アミトリプチリン 1 例、アモキサピン 1 例であった。2) Ham-D 得点は非定型抗精神病薬投与前の 26 ± 8 点から非定型抗精神病薬投与 4 週間後には 17 ± 11 点に低下した (図 5)。3) PANSS 陽性症状 (PANSS-P) 得点は非定型抗精神病薬投与前の 20 ± 6 点から非定型抗精神病薬投与 4 週間後には 13 ± 8 点に低下した (図 6)。4) 25 例中 13 例 (52%) が非定型抗精神病薬投与 4 週間後までに responder となった。5) responder 群と nonresponder 群との間には性別、年齢、Ham-D、PANSS-P 得点に差は認められなかったが (表 1)、responder 群では nonresponder 群より有意に非定型抗精神病薬投与前の血中 HVA 濃度が高値であった (図 8)。6) responder 群と nonresponder 群で非定型抗精神病薬投与前の血中 MHPG 濃度に差は認められなかった (図 9)。非定型抗精神病薬投与による Ham-D 得点の変化と血中 HVA 濃度の変化には有意な負の相関が認められた (図 10)。10) 非定型抗精神病薬投与による Ham-D 得点の変化と血中 MHPG 濃度の変化には関連が認められなかった (図 11)。9) 難治性うつ病患者では健常者と比較して血中 BDNF 濃度が有意に低値であった (図 12)。10) Ham-D 得点と血中 BDNF 濃度との間には有意な負の相関が認められた。10) 非定型抗精神病薬追加投与後の responder では 4 週間後に血中 BDNF 濃度の増加が認められた (図 13)。

D. 考察と結論

今回の結果より、精神病性特徴を伴ううつ病では精神病性特徴を伴わないうつ病と比較してノルアドレナリン神経系の活動性に関して差はないが、ドパミン神経系の活動性の亢進している可能性が示唆された。また、難治性うつ病に対する抗うつ薬および気分安定薬への非定型抗精神病薬の追加投与の有効性が示唆された。今回、追加投与された非定型抗精神病薬の投与量は比較的少量であることもあり、抗うつ薬および気分安定薬と非定型抗精神病薬併用療法による錐体外路症状をはじめとする有害事象の発現は認められなかった。非定型抗精神病薬の難治性うつ病に対する作用機序には非定型抗精神病薬ドパミン神経系への抑制作用の関与が考えられる。さらに、抗うつ

薬および気分安定薬と非定型抗精神病薬との併用療法により抑うつ症状が改善した群では血中 BDNF が増加していることから、非定型抗精神病薬は抗うつ薬および気分安定薬との併用により BDNF を増加させる可能性がある。また、血中 BDNF 濃度は抑うつ症状の重症度と関連しており、抑うつ症状の改善と共に増加していることから抑うつ状態の state marker である可能性も示唆された。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

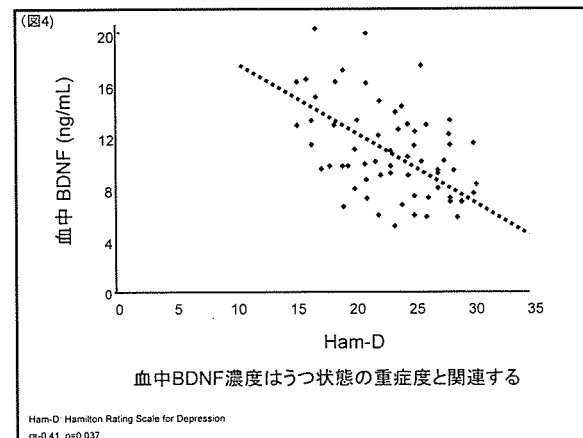
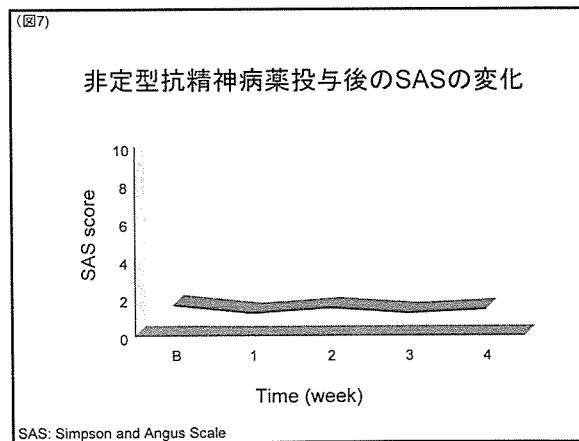
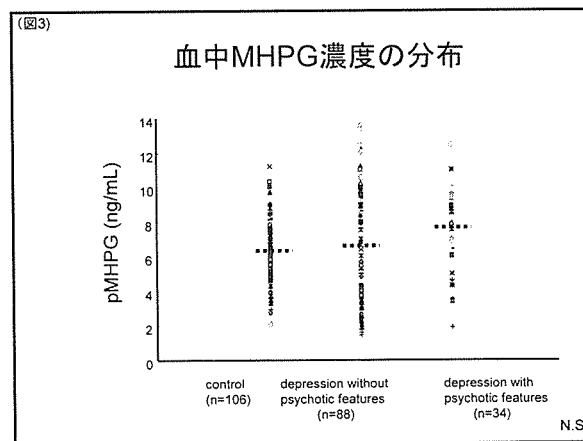
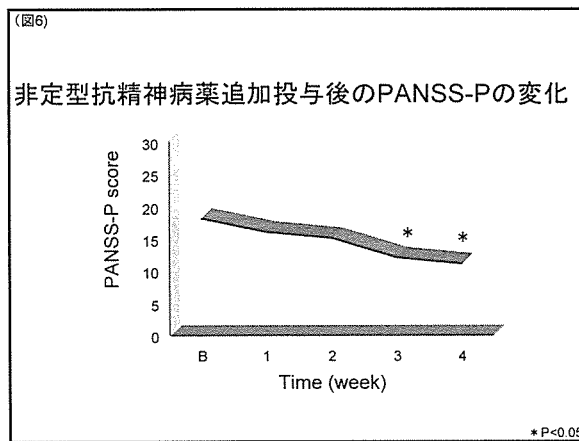
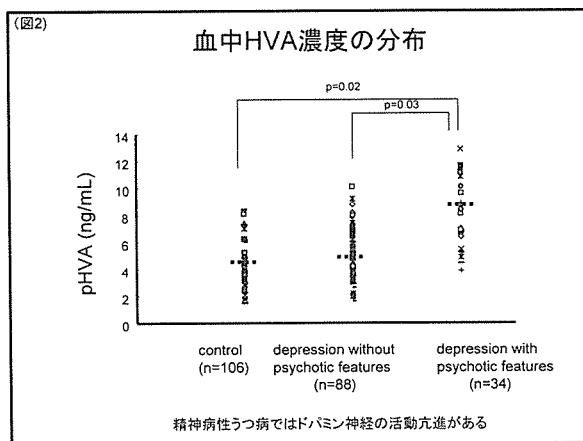
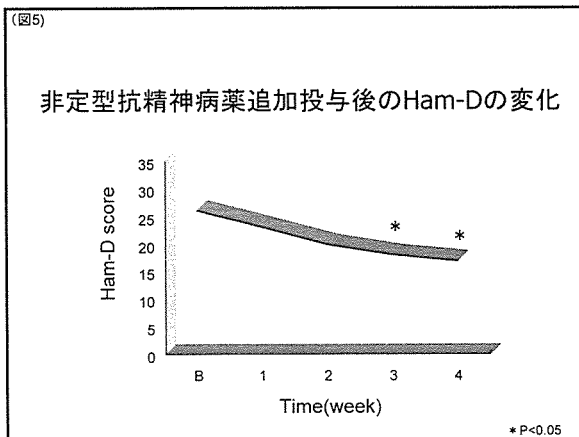
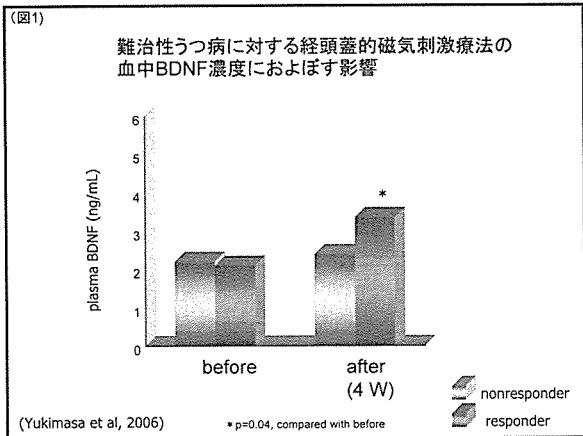
- 1) Goto M, Yoshimura R, Kakihara S, Shinkai K, Yamada Y, Kaji K, Ueda N, Nakamura J. : Risperidone in the treatment of psychotic depression. Prog-Neuropsychopharmacol. Biol psychiatry 30: 701-707, 2006
- 2) Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, Tsuji S, Nakamura J. : High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. Pharmacopsychiatry 39: 52-59, 2006

G-2. 学会発表

- 1) Goto M, Nakamura J, et al. Risperidone improves delusional depression via influencing dopaminergic neurons. XXIVth Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologium Congress, Paris, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

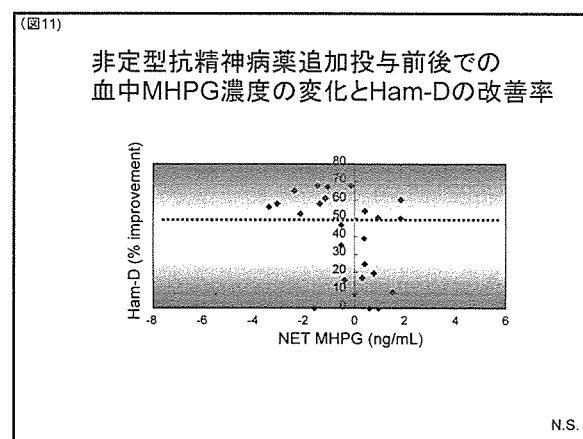
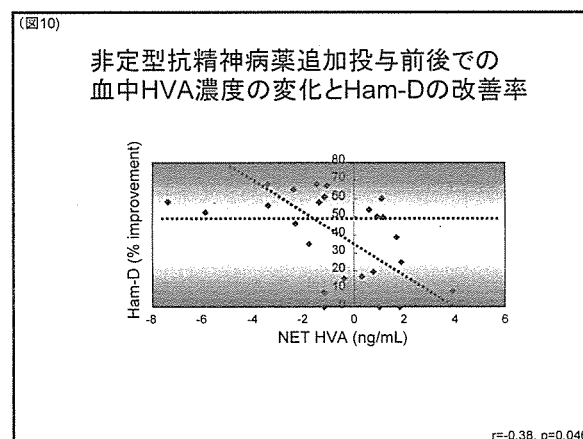
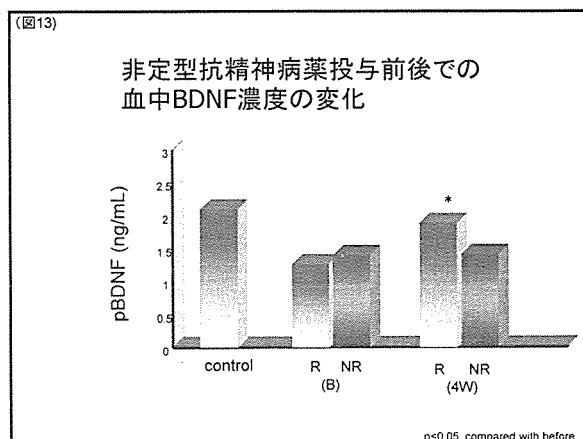
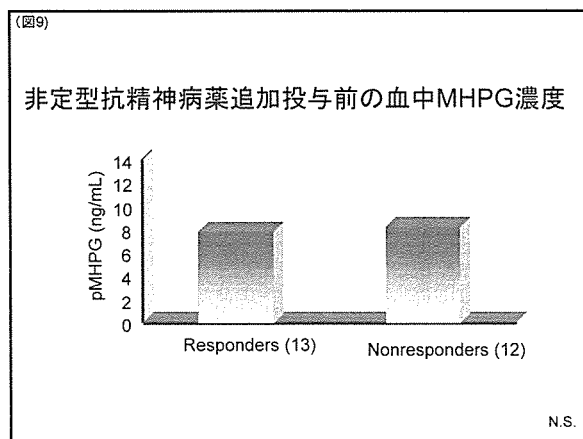
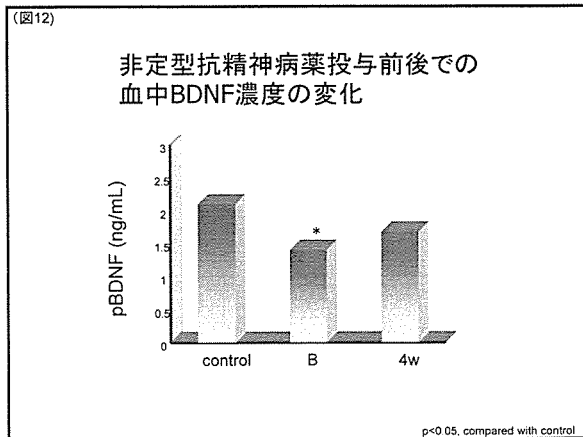
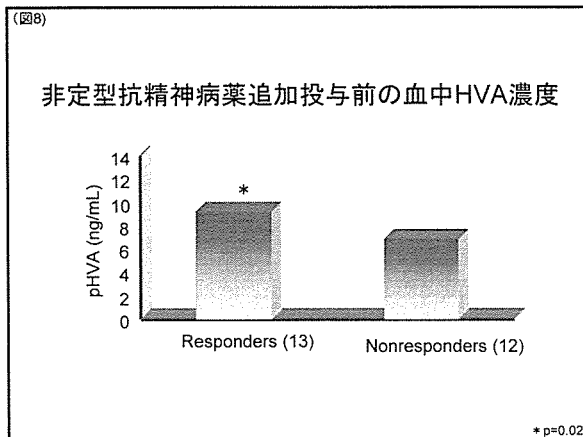
なし



(表1) 非定型抗精神病薬への反応者と非反応者の背景

	responders (13)	nonresponders (12)
sex(M/F)	5/8	5/7
age	53±16	58±17
Ham-D	27±11	30±10
PANSS-P	17±8	18±6

responders: Ham-Dで50%以上の改善 N.S.



分担研究報告書

老年期うつ病の病態と治療に関する研究

うつ病のWHO長期予後調査

脳情報伝達系を介した老年期うつ病新規治療薬の開発

分担研究者 小澤寛樹 長崎大学医歯薬総合研究科展開医療科学講座精神神経科学 教授

研究要旨 長崎 WHO うつ病の長期予後調査について再解析を行ったところ①約20%のうつ病患者は慢性化する。②約20-50%のうつ病患者は社会機能を損なう③心因性は内因性より予後悪く、自殺率が高い④うつ病患者の10%は自殺を試みる→難治因子として心因・心理学的要因を同定する事が重要である事が示唆された。また治療抵抗性に有効であると考えられる cAMP 増強薬のシロスタゾールを老年期うつ病患者に投与したところ臨床効果有し、それに平行して血清 BDNF が増加した。

A. 研究目的

うつ病の生涯罹患率が10~20%に上る高頻度疾患であり、多くは生活上のストレスなどを契機に抑うつ状態が生じ、その後もストレスが重なり再発再燃を繰り返す。特に再発再燃が繰り返されると、今まで有効だった抗うつ剤の効果が減弱し、症状の悪化を招く場合もある。従って、気分障害の長期経過の中で特徴的な躁転という急激な病相の変化や慢性化、治療抵抗性の解明が現在の気分障害における最重要課題である。その背景の脳情報伝達系を介した神経可塑的变化が注目されている。そこで今年度長崎WHOセンターにおけるうつ病長期転帰に関する再解析ならびに、cAMP系関与する薬剤のうつ病に関する効果のプレリミナリーの研究を行った。

B. 方法

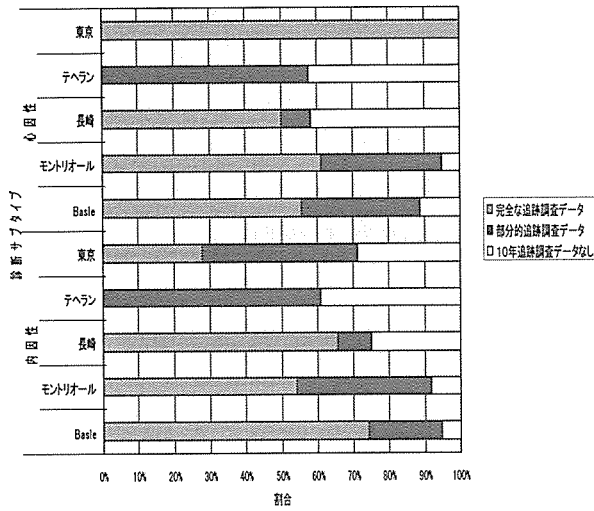
うつ病長期転帰1972年に開始された the Schedule for Standardized Assessment of Depressive Disorders (WHO/SADD) 研究にエントリーされた患者の94.4%である、102例に関して、89例には直接面接（一部は電話面接）を行い、6例は診療録や他の情報源により調査を行い5年後の状態を調査した。73例は病相、間歇期にあり、35名は病相期間中であつた。結果は表1にまとめる。

シロスタゾールを脳梗塞後うつ病患者3名に関して50-200mg投与し、0、4、8、12週時のHAM-D、血清BDNFを測定した。BDNFをPromega BDNF Emax™ ImmunoAssay Systemを用いELISA法により測定した。HAM-Dは経時的に減少を示し、血中BDNFは経時的に増加を示した。

C. 研究成果

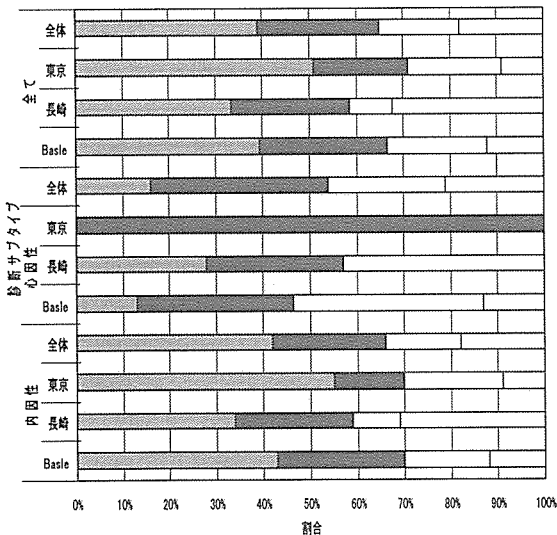
うつ病患者のコホートは、バーゼル、モントリオール、長崎、テヘラン、東京とし、各地域の専門機関を研究参加施設と定めた。患者は社会的・臨床的機能を測る標準化された尺度を用い、少なくとも2年以上無価値観・失望感・気分の落ち込み・心気的不安・企死念慮・自責の念などが持続しているとスクリーニングによって認められた患者573名のうつ病患者が、前述の5地域のセンターに登録された。各患者は調査した精神科医によってICD-10に基づき診断され、その病因を大きく内因性(56.7%：双極性障害・遅発性うつ病)・心因性(37.2%：神経症性うつ病・反応性うつ病・疲労性うつ病)と分類し、各グループごとの臨床的経過・受診率・自殺行為・社会的機能を追跡調査した。その結果、10年間の追跡調査ができたのは439名(79%)であつた(図1)。

図1. 場所と内因性・心因性うつ病サブタイプによる追跡調査の完遂度



これらの結果より、まず臨床的・社会的予後の基準から明らかになったことは、まず全体の1/3 (36%)は、少なくとも追跡調査中に一回は再発し、それらの半分 (18%)は予後が非常に不良であったが、全体の1/4の患者は再発せずに軽快した (図2)。

図2. 社会的・臨床的機能 (%) による10年予後の分類

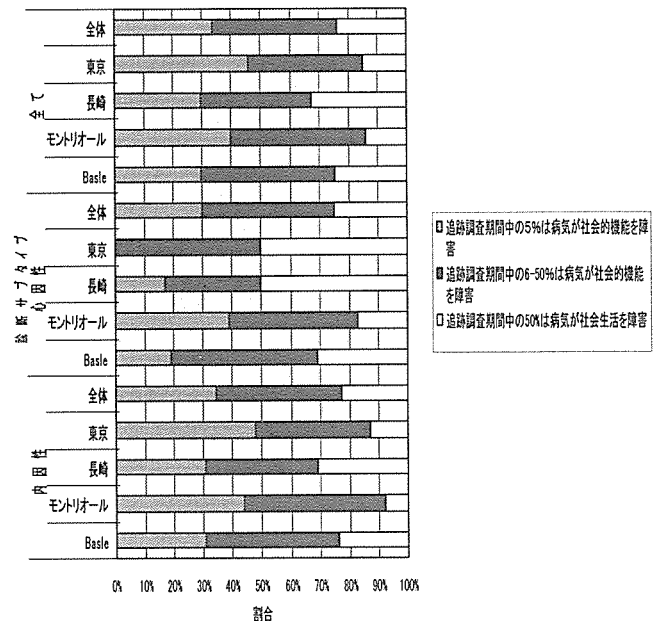


また、多くの内因性うつ病の患者が、心因性うつ病患者より2倍予後が良い結果をしめしているものの、統計的な有意差は認められなかった。

病気の予後評価として、追跡調査中にどの程度普通の社会生活を果たしていたかの「社会的機能」のみに着目してみた (図3)。全体の約36%の患者が、追跡調査中の95%以上の間普通の社会的機能が果たしていたが、43%の患者は調査期間中の6~50%は病

気のため社会的機能が障害されていた。うつ病が社会生活に大きな影響を与え、患者の生活基盤を大きく障害する病であることを裏付ける結果となっている。ここでも内因性うつ病と心因性うつ病での比較をおこなったが、有意な差はなく、病因に関わらず症状による社会的機能の低下が大きいことが分かった。

図3. 社会的機能低下による10年予後の分類



病気の進行・経過については、再発の回数とエピソード間の寛解の程度により分類された (図4)。これによると、21%の患者が、調査期間中全く寛解が見られない最も悪い予後を示し、内因性のほうが心因性より2倍以上経過がよく、統計的な有意差も認められ、これは、内因性うつ病のほうが薬物療法が効を奏しやすく、心因性うつ病よりもコントロールがしやすいとされる一般的な臨床的見解を支持する結果となった。

この追跡調査と別の地域で、別の基準を用いて Kiloh(1988)によって行われた同様の調査とを比較したところ、①うつ病患者の約20%は初回以降のエピソードなしに寛解、②20%は慢性的な予後をたどる、③残りの人はうつ病エピソードを持ちつつも寛解期間も持つと、今回の追跡調査とほぼ同様の結果が得られた。こうした比較により、今回得られた結果は、世界的に共通した臨床的予後を示唆するものと思われる。

図4.うつ病経過による10年予後の分類(%)

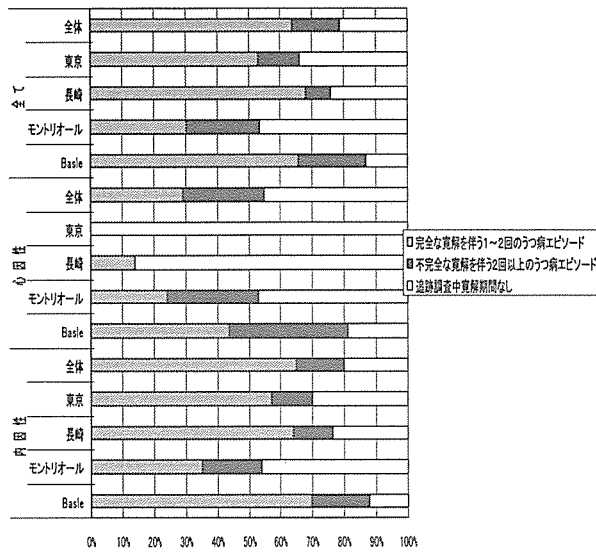
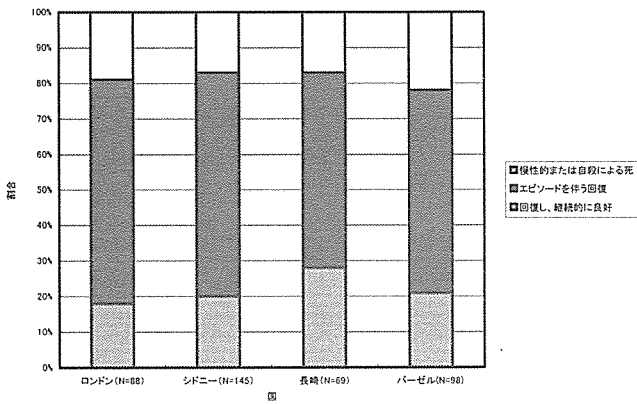


図5. Kiloh(1988)の操作的基準を用いた予後(%)

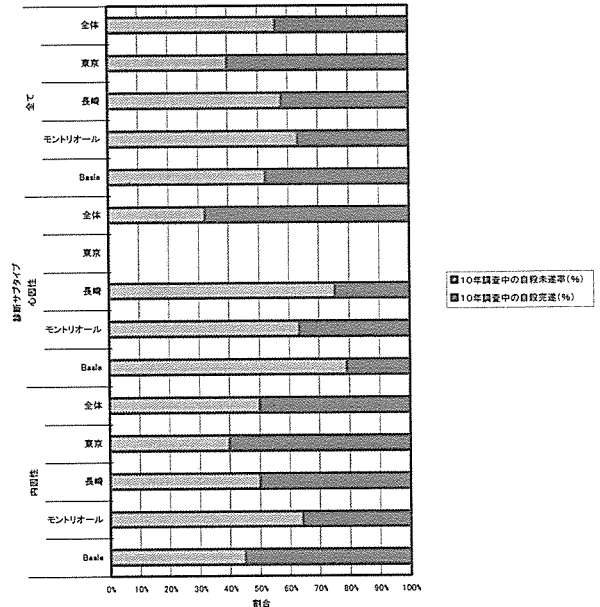


また、うつ病エピソードの長さで分類すると、1/5 (22%) の人は1年以上のうつ病エピソードが少なくとも1度はあり、そのうち10%の人は調査中に2年以上継続したうつ病エピソードが見られ、内因性のうつ病患者よりも心因性うつ病患者のほうが、約2倍慢性化しやすいことが示唆された。

最後に、自殺による予後評価を行ったところ(図6)、11%の人は追跡調査中に自殺で亡くなり、そのうちさらに14%は自殺未遂があった。心因性のうつ病患者のほうが、明らかに自殺企図が多い傾向にあったが、完遂する割合は低かった。これは前述した心因性うつ病患者のほうが慢性化しやすく、また治療経過が良くないために、患者の社会的機能が低下して日常生活に支障をきたし、悲嘆にくれて自殺するリスクが高くなると考えられる。こうした点からも、近年の自殺者増加の裏側に、心因性のうつ病に

端を発した難治性うつ病の人々の存在があるのではないかと考えられる。

図6.追跡調査中の自殺行為による10年予後の分類

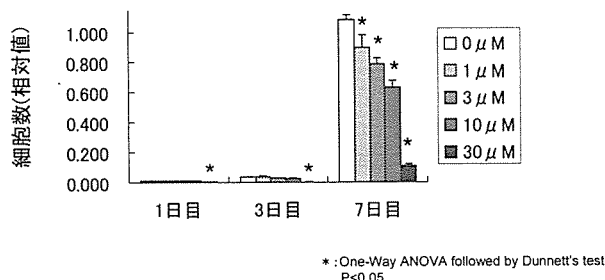


以上のように長崎 WHO センターにおけるうつ病の長期転帰の結果では、①約20%のうつ病患者は慢性化する。②約20-50%のうつ病患者は社会機能を損なう③心因性は内因性より予後悪く、自殺率が高い④うつ病患者の10%は自殺を試みる事が明らかになった。従ってうつ病の難治因子として心因・心理学的要因を同定する事が重要であり、今後心理社会的検討を加え、今回の結果をもとに、プロスペクティブな研究を加え、さらなる解析を行う予定である。

これまで報告者らは薬理学研究から向精神病薬の作用点として2次メッセンジャーを中心とした脳情報伝達系の関与を示し、また神経幹細胞において抗うつ薬が神経細胞分化機能を促進し、これに CREB-BDNF 系が関与することを報告した。よって気分障害の原因と治療に関与する神経可塑性の基盤が cAMP-CREB- BDNF から神経幹細胞を介して行われていることが強く推察され、脳情報伝達系を介して、内在性神経幹細胞を活性化することが新たな気分障害の治療法として最も有力な方法であると考えられた。そこでプレリリミナリーであるが基礎研究において、cAMP-CREB 系を活性化することが

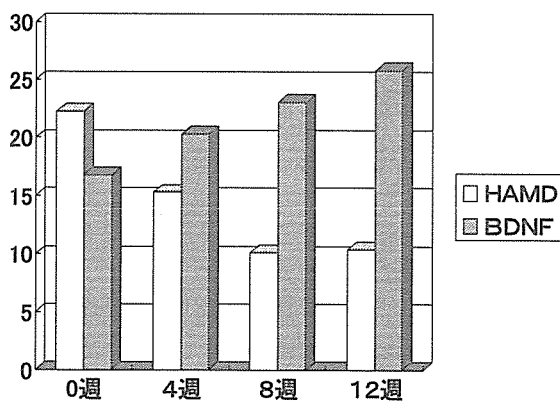
確認され、神経幹細胞の増殖に影響を与えることが確認された（図3）

(図3) シロスタゾールが神経幹細胞の増殖能に与える影響(WST-8アッセイ)



臨床的に脳梗塞の再発予防に有効であるPDE（ホスホジエステラーゼ）3B型の阻害薬シロスタゾールを5名の脳梗塞後うつ患者に投与したところ、症状の改善と血中BDNFが経時的に増加を示し（図4）、新たなうつ病の治療薬としての可能性が示唆された。今後症例数を増やしていく予定である。

(図4) 老年期うつ病に対するシロスタゾールによる抗うつ効果とBDNFの変化



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Erabi,K. <u>Morinobu,S.</u> Kawano,K. Tsuji,S. <u>Yamawaki,S.</u>	Neonatal isolation changes the expression of IGF-IR and IGFBP-2 in the hippocampus in response to adulthood restraint stress.	International Journal of Neuropsychopharmacology	19	1-13	2006
Toki,S. <u>Morinobu,S.</u> Imanaka,A. Yamamoto,S. <u>Yamawaki,S.</u> Honma,K.	Importance of early lighting conditions in maternal care by dam as well as anxiety and memory later in life of offspring.	European Journal of Neuroscience	25	815-829	2007
Takami,H. <u>Okamoto,Y.</u> <u>Yamashita,H.</u> Okada,G. <u>Yamawaki,S.</u>	Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression.	American Journal of Geriatric Psychiatry			(in press)
Hama,S. <u>Yamashita,H.</u> Shigenobu,M. Watanabe,A. Kurusu,K. <u>Yamawaki,S.</u> Kitaoka,T.	Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia.	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience			(in press)