

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、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検討を行った（1：マニュアルトレース法による海馬・扁桃体容積測定の信頼性の検討）。また、本研究班では、海馬容積がうつ病の治療反応性と関連するという仮説の基に、難治化と関連するか否かについて検討を行う計画である。本年度は、最終解析の実施可能性を検討する目的で、これまでに集積された症例を用いて、これまでのうつ病患者で海馬容積が小さいとする結果を再現するか否かを実際に採用予定の解析方法（上述のマニュアルトレース法および voxel-based morphometry 法：VBM 法）を用いて予備的に検討し、研究デザイン・解析方法が妥当であるか否かを検討することとした。（2：うつ病の治療抵抗性（難治化）と海馬容積の関連についての解析のための予備的検討）。

B. 研究方法

1) マニュアルトレース法による海馬・扁桃体容積測定の信頼性の検討

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、側脳室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。

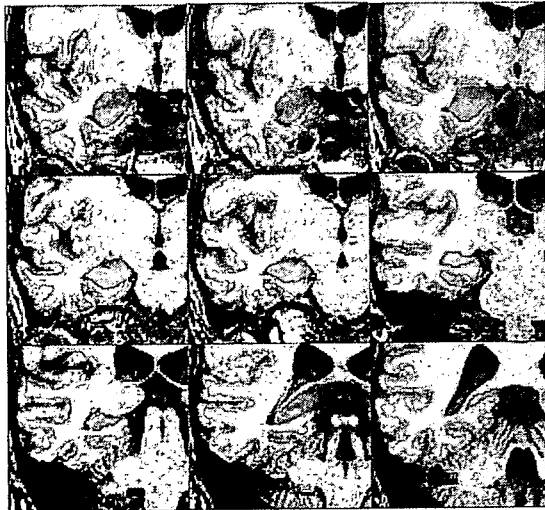


図1、海馬境界の例、左上図から海馬の前部から後部に向かって図示

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)。

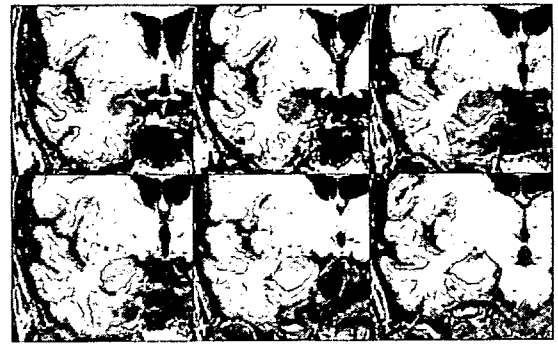


図2、扁桃体境界の例、左上図から、扁桃体の前部から後部に向かって図示(上記の図1と重複するスライド含む)

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。

今回は1-330画像までの結果を示す。

2) うつ病の治療抵抗性(難治化)と海馬容積の関連についての解析のための予備的検討

精神疾患簡易構造化面接法: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) を用いてアメリカ精神医学会精神疾患の分類と診断の手引き第IV-TR版: DSM-IV-TRに準拠したうつ病性障害の内、大うつ病性障害単一エピソードまたは大うつ病性障害反復性の診断を満たし、

下記の基準を満たす者を対象者とした：1) 未治療もしくは不十分な量と期間の一種類の抗うつ薬による治療中、抗不安薬・睡眠薬による治療中、2) 今回のエピソード発症から3ヶ月以内、3) 前回のエピソード寛解から6ヶ月以上の寛解を維持(回復)している患者、4) 登録時評価の The Hamilton Rating Scale for Depression 17項目版 (HAM-D17) 得点が18点以上、5) 登録時評価の HAM-D「抑うつ気分」の得点が2点以上、6) 20歳以上65歳未満、8) 本人から文章による同意が得られた者。ただし、以下の患者は除外した：1) 今回のエピソードにおいて既に十分な量、十分な期間の1種類の抗うつ薬の治療が行われている患者、2) 気分安定薬、興奮剤を含む向精神薬または中枢神経系作動薬を試験開始時に使用している患者、3) DSM-IV の双極性障害・統合失調症(生涯)、物質乱用(観察開始前6ヶ月以内)と診断された患者。不安障害のため観察開始前6ヶ月以内に治療をした患者。もしくは、パーソナリティ障害(DSM-IV-TR)を並存する患者、4) 試験開始前3ヶ月以内に電気けいれん療法を受けた患者、5) 標準的な通院精神療法の併用は可能とするが、定型化された精神療法(認知行動療法、対人関係療法など)を受けている患者、6) 重要な臨床検査異常(血液学的検査、生化学的検査)、7) 妊婦、授乳期間中の患者、8) 重度な心臓、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌系、神経系または血液系の疾患を有しており、症状が安定していないか、もしくは、観察開始後3ヶ月以内に治療のため入院する予定のある患者、9) てんかんを含むけいれん性疾患を有する患者。またはその既往のある患者で、観察開始前6ヶ月以内にけいれん発作のあった患者、10) 脳に器質的な疾患を有する患者、11) 自殺傾向が著しい(HAM-D「自殺」の得点が4点以上)の患者、12) 重度なアレルギー、複数の薬剤による副作用、または薬物アレルギーのある患者、13) その他、試験担当医師が本試験の参加に不適切と判断した患者。対象患者のリクルートは広島大学医学部付属病院精神神経科の外来・入院患者で行った。各対象者と年齢、性別、利き手をマッチさせた健常対照者を

募集し、同様な調査を行った。

構造MRIの撮像はGE製1.5テスラのMRIを用いて、MPRAGEシークエンスにより撮像を行った(192スライス、thickness=1.0mm、TR=2160ms、TE=3.93、flip angle=15度、FOV=256mm)。得られた脳画像はDICOM形式からAnalyze形式に変換し、以下のマニュアルトレース法による測定及びStatistical Parametric Mapping 5ソフトウェアを用いたVoxel-Based Morphometry法による解析を行った。

マニュアルトレース法による解析では、前述の方法に従い海馬及び扁桃体容積を測定した。測定順はランダム化し、測定者は対象者の背景情報等について盲件化された状態で測定を行った。全灰白質、白質、脳脊髄液腔容積はLinux fedora7 OS上でMatlabR2007aソフトウェア及びStatistical Parametric Mappingソフトウェアを使用し、Christian GaserによるVBM5.1 tool boxモジュールを使用して計測した。解析は、左及び右海馬の頭蓋内容積比をt-testを用いて比較した。本年度の解析は予備的検討のため、有意な差が有るか否かについてのp値等の統計値による判断を用いず、統計値を記述するにとどめた。

VBMによる解析では、上述のソフトウェアを使用し、Full Factorial Designから、2群比較デザインとし、灰白質の部分脳形態の差の検出を行った。特に海馬領域を関心領域とした。予備的検討であるため、多重検定補正を行わず、Extent threshold=1000 voxelの条件で $p < 0.001$ の領域の有無を判断した。

なお、本研究班での最終解析である、難治性うつ病群と非難治性うつ病群とでの海馬容積の比較は多重検定の問題を避けるため、中間解析を行わないこととし、研究中である本年度は解析を行わず結果を得ないこととした。

C. 研究成果

1) マニュアルトレース法による海馬・扁桃体容積測定の信頼性の検討

昨年(2010)の報告で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

それぞれ、0.96 および 0.77 であることを報告した。本年度はその後の 221-330 画像中の ICC を計測・計算した。結果、海馬容積測定では ICC=0.99、扁桃体容積測定では ICC=0.82 であった。1-330 画像中の全 30 画像を用いた計算では海馬、扁桃体容積測定それぞれで 0.98、0.91 であった (図 3 および図 4)。各 100 画像中に挿入された 2 度測定用 10 画像とは別に、1-660 画像中にランダム順で挿入された 2 度測定用画像を用いた ICC の計算結果は、1-382 画像中に 10 画像ペアが埋め込まれており、その測定力算出した評価者内信頼性を示す ICC 値は海馬、扁桃体容積測定それぞれで 0.95、0.72 であった。

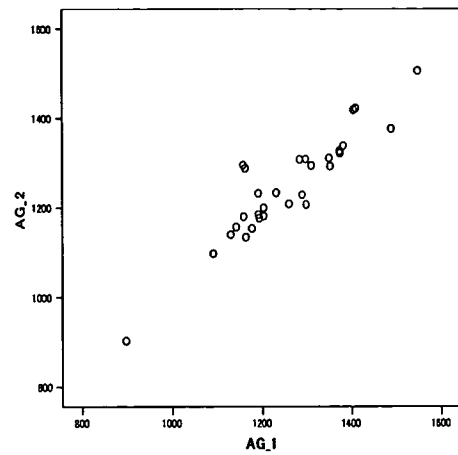


図 4、扁桃体容積一度目測定と二度目測定の数値プロット図 (AG_1: 扁桃体容積一度目測定値; AG_2: 扁桃体容積二度目測定値; 単位は mm³)

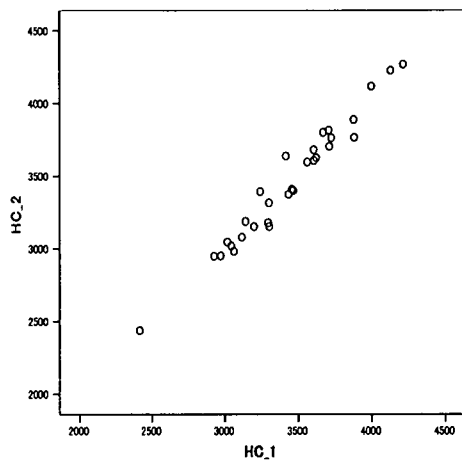


図 3、海馬容積一度目測定と二度目測定の数値プロット図 (HC_1: 海馬容積一度目測定値; HC_2: 海馬容積二度目測定値; 単位は mm³)

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。測定順による偏りは下記散布図からは認められなかった。

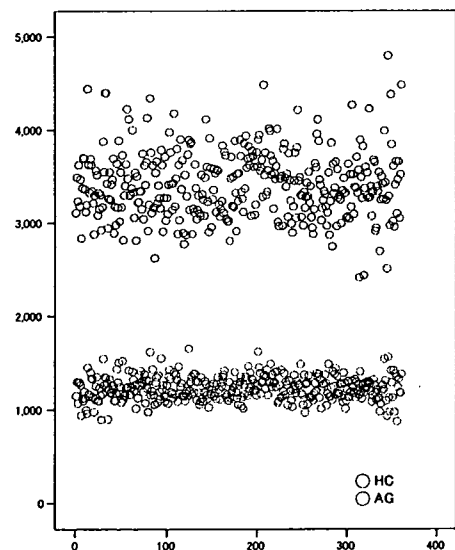


図 5、測定順ごとの海馬容積 (HC) および扁桃体容積 (AG) 値 (横軸: 測定順; 縦軸: 容積値 mm³)

2) うつ病の治療抵抗性（難治化）と海馬容積の関連についての解析のための予備的検討

これまでにうつ病患者 7 名と、年齢・性別・利き手をマッチさせた健常対照者 7 名の脳画像が得られた。うつ病群と健常者群の平均（標準偏差）年齢はそれぞれ 38.4（11.7）歳、38.6（12.2）歳で、群間に有意な差は認められなかった（ $t=0.02$, $p=0.98$ ）。それぞれの群で女性が各 2 名（29%）、両群とも全員右利きだった。うつ病群 7 名では、うつ病が初発した年齢の平均（標準偏差）は 31.3（3.5）歳、発症後の経過年数は 7.1（9.7）年、エピソードの回数は 2.1（1.3）回であり、4 名に 2 回以上のエピソードを認めた。その 4 名の前回のエピソードからの経過月数は 43.3（42.8）カ月であった。調査時に全員が Milnacipran または paroxetine の服用を開始していた。

うつ病群と健常者群それぞれの平均左海馬容積は 3781（445） mm^3 、3957（408） mm^3 、平均右海馬容積は 3640（382） mm^3 、3810（502） mm^3 、全灰白質容積 699（87） cm^3 、684（98） cm^3 、全白質容積 523（67） cm^3 、502（62） cm^3 、全脳脊髄液容積 448（89） cm^3 、434（149） cm^3 であり、これを基にして計算した全脳容積は 1222（143） cm^3 、1186（152） cm^3 、頭蓋内容積は 1671（123） cm^3 、1620（165） cm^3 であった。これら容積を群間で t -test を用いて比較した際の統計値はそれぞれ、左海馬容積（ $t=0.77$, $p=0.46$ ）、右海馬容積（ $t=0.71$, $p=0.49$ ）、全灰白質容積（ $t=0.32$, $p=0.76$ ）、全白質容積（ $t=0.61$, $p=0.56$ ）、全脳容積（ $t=0.46$, $p=0.65$ ）、頭蓋内容積（ $t=0.65$, $p=0.53$ ）であった。

左海馬容積の頭蓋内容積に対する比率はうつ病群で 2.26×10^{-3} （ 0.17×10^{-3} ）、健常群で 2.45×10^{-3} （ 0.25×10^{-3} ）、右海馬容積比率はうつ病群で 2.18×10^{-3} （ 0.15×10^{-3} ）、健常群で 2.35×10^{-3} （ 0.23×10^{-3} ）であり、それぞれ t -test で群間比較した際の統計値は $t=1.73$, $p=0.11$ と $t=1.71$, $p=0.11$ であった（図 6、図 7）。

Left Hippocampal Volume Ratio between Depressed Patients & Healthy Controls

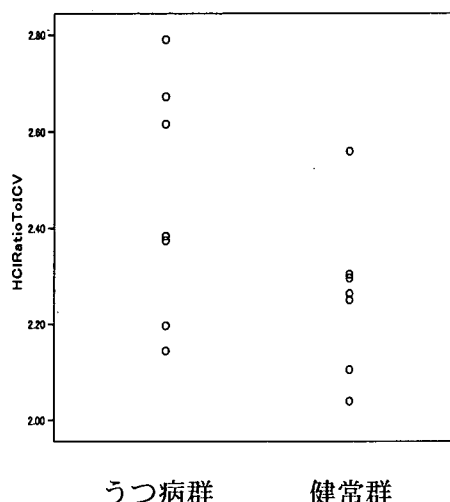


図 6、頭蓋内容積に対する左海馬容積比：縦軸は頭蓋内容積に対する右海馬容積比を表す（ 10^{-3} ）

Right Hippocampal Volume Ratio between Depressed Patients & Healthy Controls

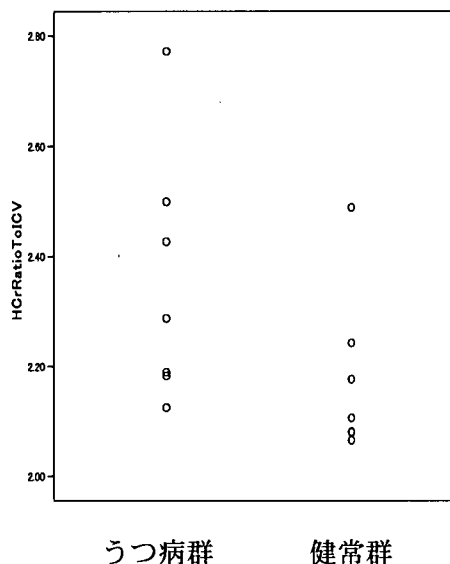


図 7、頭蓋内容積に対する右海馬容積比：縦軸は頭蓋内容積に対する右海馬容積比を表す（ 10^{-3} ）

VBM 手法を用いて群間で部分脳容積を比較した結果を図 8 に示す。MNI 脳座標 [40 -26 -13] 部位で $t=5.80$, p uncorrected <0.001 であった。

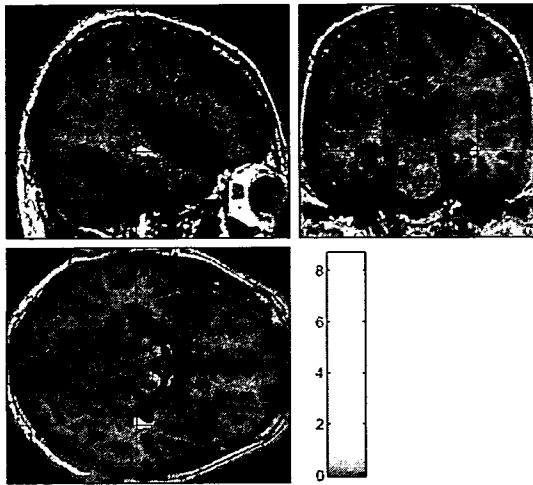


図 8、健常群と比較してうつ病群で部分脳容積が小さい部分 (Extent threshold $k=1000$ voxels, $p<0.001$ uncorrected)

関心領域である海馬以外では、 $[-9\ 18\ 56]$ で $t=8.63$, $p<0.001$ 、 $[35\ 9-38]$ で $t=6.05$, $p<0.001$ 、 $[6\ -21\ 10]$ で $t=5.66$, $p<0.001$ であった (図 9)。

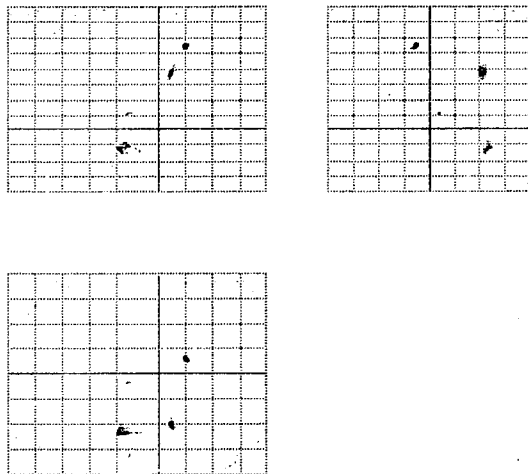


図 9、健常群と比較してうつ病群で部分脳容積が小さい部分 (Extent threshold $k=1000$ voxels, $p<0.001$ uncorrected)

D. 考察

1) マニュアルトレース法による海馬・扁桃体容積測定信頼性の検討

330 画像と多数例の画像サンプル測定においても海馬・扁桃体容積測定信頼性は、過去の報告と比較して差を認めなかった。

2) うつ病の治療抵抗性 (難治化) と海馬容積の関連についての解析のための予備的検討

実際に数値として解析結果を得ることが

可能であることが示された。また、うつ病群の海馬体積を健常対照者と比較した結果、うつ病群で海馬容積が小さいという過去に報告された結果と一致した結果が得られ、研究デザイン・解析方法が妥当であることが示された。

E. 結論

1.5T MRI による高解像度脳画像を元にして、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。今回確認されたマニュアルトレース法を用いた方法に加えて、VBM による解析を用いた手法を含め、本研究班におけるうつ病の難治化を海馬体積が予測するか否かを検討するためのデザイン・解析方法の妥当性が示唆された。今後、症例数を重ね最終解析により、新たなうつ病治療につながる知見が得られる。

G. 研究発表

- 1) Akechi T, Okuyama T, Akizuki N, Shimizu K, Inagaki M, Fujimori M, Shima Y, Furukawa TA, Uchitomi Y.: Associated and predictive factors of sleep disturbance in advanced cancer patients. *Psychooncology* 16:888-894, 2007.
- 2) Fujimori M, Akechi T, Morita T, Inagaki M, Akizuki N, Sakano Y, Uchitomi Y.: Preferences of cancer patients regarding the disclosure of bad news. *Psychooncology* 16:573-581, 2007.
- 3) Hakamata Y, Matsuoka Y, Inagaki M, Nagamine M, Hara E, Imoto S, Murakami K, Kim Y, Uchitomi Y.: Structure of orbitofrontal cortex and its longitudinal course in cancer-related post-traumatic stress disorder. *Neurosci Res* 59:383-389, 2007.
- 4) Inagaki M, Yoshikawa E, Kobayakawa M, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akizuki N, Fujimori M, Akechi T, Kinoshita T, Furuse J, Murakami K, Uchitomi Y.: Regional cerebral glucose

- metabolism in patients with secondary depressive episodes after fatal pancreatic cancer diagnosis. *J Affect Disord* 99:231-236, 2007.
- 5) Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y.: Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* 109:146-156, 2007.
 - 6) Inagaki M, Uchitomi Y, Imoto S.: Author reply. *Cancer*, 110:225, 2007.
 - 7) Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akechi T, Kuriyama S, Inagaki M, Kikuchi N, Nagai K, Tsugane S, Nishiwaki Y, Tsuji I, Uchitomi Y.: Negative psychological aspects and survival in lung cancer patients. *Psychooncology*, 2007.
 - 8) Saito-Nakaya K, Nakaya N, Akechi T, Inagaki M, Asai M, Goto K, Nagai K, Nishiwaki Y, Tsugane S, Fukudo S, Uchitomi Y.: Marital status and non-small cell lung cancer survival: the Lung Cancer Database Project in Japan. *Psychooncology*, 2007.
 - 9) Shimizu K, Akechi T, Shimamoto M, Okamura M, Nakano T, Murakami T, Ito T, Oba A, Fujimori M, Akizuki N, Inagaki M, Uchitomi Y.: Can psychiatric intervention improve major depression in very near end-of-life cancer patients? *Palliat Support Care* 5-3-9, 2007.
 - 10) 稲垣正俊: Chemo-Brain. *腫瘍内科* 1(4), 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（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、神経分化・保護作用および抗うつ薬・ステロイドホルモンへの親和性を有することが知られているシグマ-1受容体について患者末梢血液を用いて検討を行った。ヒト血液においてシグマ-1受容体蛋白が存在し、主に血球由来であることを初めて明らかにした。ほぼ寛解状態にあるうつ病患者群のシグマ-1受容体濃度は、健常者群と比較して有意な差はなかったが、性別で分けると、男性患者群は男性健常者群と比較して有意にシグマ-1受容体濃度が低下していた。一方、女性患者群と女性健常者群の間には差がなかった。シグマ-1受容体の発現を低下させることが報告されている GC-241-240TT 多型と男性患者でのシグマ-1受容体の低下には関連は見出せなかった。今回の結果は、血中シグマ-1受容体がうつ病の性差に関する病態と関連してい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、アメリカ精神医学会の DSM 診断が用いられることが多いが、病態を十分に考慮したものではなく、診断および治療反応性に関して客観的な検査所見も含まれていない。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・グリア回路網の神経可塑的・器質的障害であると考えられている。病態として抗うつ薬の作用からモノアミン仮説が提唱されて久しいが、モノアミンのみですべて説

明することは、困難であり、特に特に難治化の要因に関しては不可能である。現在までうつ病の脳可塑性障害に関与する分子は数多く提唱されてきているが、しかしながら、それらの病態に関与する分子メカニズムは未だ不明であり、従ってうつ病の生物学的マーカーは依然確立していない。

シグマ-1受容体は、1996年にクローニングされ、近年急速にその機能が解明され、従来の受容体と異なった神経分化・保護作用を有するシャペロン分子であることが判明し、なおかつ抗うつ薬・ステロイドホルモンへの親和性が高い、特異な受容体である。後者の特徴である抗うつ薬・ステロイドホルモンへの高い親和性に関して精神疾患への関与は推定されていたが、着目されていなかった。そこで本年度は、シグマ-1受容体に着目し、患者末梢血液を用いてうつ病の病態への関与の可能性を検討した。

B. 研究方法

(1) 対象

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 名を対象とした。

(2) 患者背景

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。

(3) 方法

血中のシグマ-1 受容体蛋白の同定についてはウエスタン法にて行った。具体的には全血を PBS で希釈して非還元状態で SDS-PAGE を行い、抗シグマ-1 受容体抗体【rabbit polyclonal serum against guinea pig sigma-1 receptor (144-165) 抗体：NIH, Su 博士から供与】および 2 次抗体（抗 rabbit HRP conjugated IgG 抗体：バイオラド社）を用いて測定した。得られたバンドをスキャナーで取り込み数値化した。メンブレンごとに対照サンプルをいれて、メンブレン間のばらつきがないように補正した。今までシグマ-1 受容体の発現低下に関与することが知られているシグマ-1 受容体遺伝子プロモーター領域の 2 種類の遺伝子多型 (GC-241-240TT, T-485A) についての検討は DNA を抽出して PCR-RFLP 法で宮武らの方法 (Miyatake et al., 2004) を改変して行った。

C. 研究結果

(1) ヒト血中シグマ-1 受容体蛋白の測定

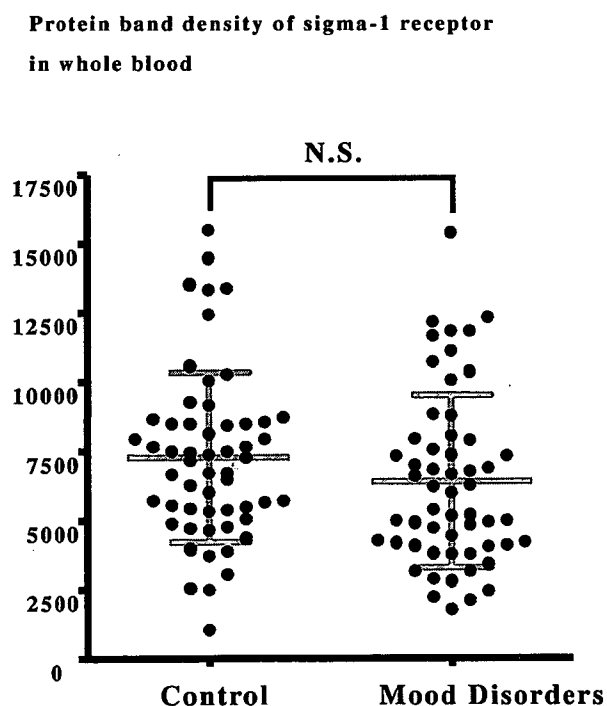
27kDa あたりに 1 本のバンドが得られ、報告されているシグマ-1 受容体の分子量にほぼ一致していることから、

血中のシグマ-1 受容体蛋白量を反映していると考えられた。全血、血球成分ではバンドが得られたのに対し、血漿、血清ではバンドは確認できなかった。ヒト脳サンプル（全脳、海馬）の密度と比較すると、血中の方が高かった。従って、シグマ-1 受容体蛋白はヒト血中に豊富に存在し、血球由来であると考えられた。

(2) 気分障害患者群と健常者群の比較

気分障害患者群 (Mood disorders) と健常者群 (Control) では血中シグマ-1 受容体蛋白濃度に有意な差は見られなかった (Fig1)。気分障害患者群をうつ病 (MDD) および躁うつ病 (BP) 患者群に分けて検討したが、健常者群と比較して有意な差はみられなかった (data not shown)。

Fig.1 全気分障害患者における血中シグマ-1 受容体の健常者群との比較



(3) 性別による比較

次に男女にわけて検討したところ、男性気分障害患者群は男性健常者群と比較して血中のシグマ-1 受容体蛋白

量は有意に低下していた (Fig 2)。MDD と BP いずれも男性患者群は男性健常者群と比較して有意に低下していた (data not shown)。一方、女性気分障害患者群は女性健常者群と比較して差は認められなかった (Fig 3)。MDD と BP いずれも女性患者群は女性健常者群と比較して有意差は見られなかった (data not shown)。

Fig.2 男性気分障害患者における血中シグマ1受容体の低下

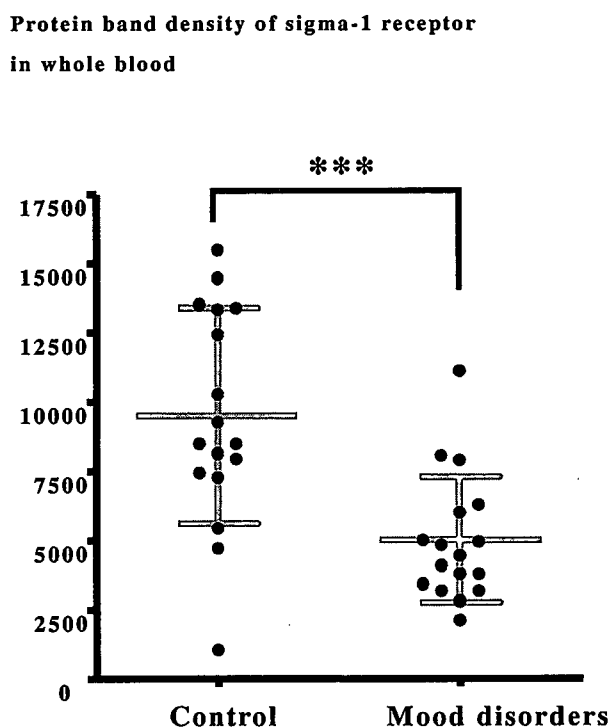
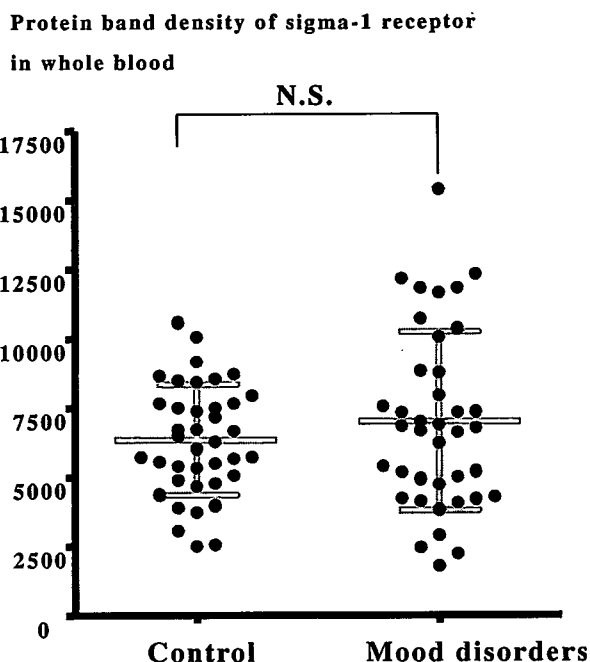


Fig.3 女性気分障害患者における血中シグマ1受容体の検討



(4) シグマ1受容体の遺伝子多型の検討

今までシグマ-1受容体の発現低下に関与することが知られている2種類の遺伝子多型(GC-241-240TT, T-485A)について検討した。いずれの多型も気分障害患者群と健常者群で頻度に差はなかった (Fig.4)。比較的頻度の高い241-240TT多型のみに着目して、発現低下に関与するTT-241-240 alleleを有する男性患者群(7人)と有しない男性患者群(10人)で、血中シグマ-1受容体濃度を比較したが、有意な差は認めなかった (data not shown)。

Fig. 4
シグマ-1 受容体遺伝子多型に関する検討

Subjects	Number (Frequency)			Number (Frequency)	
	GC/GC	GC/TT	TT/TT	GC	TT
Mood disorders (n=56)	8 (50.0)	23 (41.1)	5 (8.9)	79 (0.705)	33 (0.295)
Control (n=264)	132 (50.0)	96 (36.4)	36 (13.6)	360 (0.682)	168 (0.318)

$\chi^2 = 1.075$	$\chi^2 = 0.238$
df = 2	df = 1
p = 0.584	p = 0.626

D. 考察

男性気分障害患者群が男性健常者群と比較して有意にシグマ-1 受容体濃度が低下していた。結果の解釈に関してはいくつか可能性が考えられるが、シグマ-1 受容体低下とシグマ-1 受容体の遺伝子多型との関連がなかったことから、遺伝子以外の発現調節系が関与する可能性が高いことが示唆された。シグマ-1 受容体がプロゲステロン、テストステロンおよび神経ステロイドと親和性が高いことから、ひとつの可能性として、それらの性ホルモンの関与が今回の結果に関連する可能性が考えられた。いずれにしても今後の検討が必要である。

E. 結論

今回の結果は、血中シグマ-1 受容体蛋白がうつ病の性差に関する病態と関連している可能性を示唆した。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) 竹林 実: うつ病におけるシグマ受容体の役割について 臨床精神薬理 10:1213-1221, 2007.
- 2) 橋本謙二、竹林 実、笠井清笠、石渡喜一、伊豫雅臣: シグマ受容体/SSRI 研究会 臨床精神薬理 10:541-546, 2007.
- 3) 久岡一恵、竹林 実: グリア細胞における抗うつ薬の薬理作用-グリ

ア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) の観点から- 日本神経精神薬理雑誌 27:173-179, 2007.

- 4) K Hisaoka, M Takebayashi, M Tsuchioka, N Maeda, Y Nakata, S Yamawaki.: Antidepressant increase glial cell line-derived neurotrophic factor production through monoamine-independent activation of protein tyrosine kinase and extracellular signal-regulated kinase in glial cells. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 321:148-157, 2007.
- 5) K Hisaoka, N Maeda, M Tsuchioka, M Takebayashi.: Antidepressants induce acute CREB phosphorylation and CRE-mediated gene expression in glial cells: a possible contribution to GDNF production. Brain Research (in press).
- 6) KI Kawano, S Morinobu S, T Sawada, S Tsuji, K Erabi, M Fuchkami, T Kozuru, S Yamawaki, K Hisaoka, M Takebayashi.: Prior neonatal isolation reduces induction of NGF mRNA and decreases GDNF mRNA in the hippocampus of juvenile and adult rodents subjected to immobilization stress. Synapse (in press).

G-2. 学会発表

- 1) 竹林 実、橋本亮太、久岡一恵、土岡麻美、龍治英、功刀 浩: 気分障害患者における血中シグマ1 受容体発現に関する検討. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学大会・第17回日本神経回路学会合同年会(横浜)2007年9月10-12日
- 2) M Takebayashi, K Hisaoka, N Meada, M Tsuchioka.: Altered levels of whole blood sigma-1 receptor protein in patients with mood disorders. Society for Neuroscience 2007 (San Diego, USA), 3-8 Nov, 2007.

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 BDNF, cytokines 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 43%であった。反応群では治療前の血中 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反応群では血中 BDNF 濃度が増加していた。さらに、難治性うつ病群では、SSRI/SNRI 反応群と比べて血中 IL-6 濃度が高値であった。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 BDNF への影響が関係していることやうつ病の難治化への IL-6 の関与が明らかとなった。

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ストラテジーとしては経頭蓋的磁気刺激療法や電気痙攣療法が用いられる場合が多い (Yukimasa et al, 2006; Okamoto et al, in press)。我々は、難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有効性を明らかにし、その作用機序として非定型抗精神病薬によるドパミン神経系の抑制が関連していることを明らかにした (Goto et al, 2006)。今回の研究では、(1) 難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有効性に関して、更に多数例での検討、(2) 非定型抗精神病薬の血中 BDNF への作用の検討、(3) うつ病の難治化に関与する cytokine の同定が主な目的である。

B. 研究方法

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 38 例である（性別 M/F: 12/26, 年齢 54±16 yr）。28 例が DSM-IV の大うつ病性障害、10 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、26 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) を用いて行い、Ham-D 得点が 50% 以上改善した群を反応群、50%未満を非反応群と定義した。錐体外路症状の評価は Simpson and Angus Scale (SAS) を用いて行なった。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 BDNF, IL-6, TNF α 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同意を得た。加えて、性別年齢を一致させた健常者群 106 例と SSRI/SNRI 反応群 (fluvoxamine, paroxetine, sertraline, milnacipran 投与 8 週間後の Ham-D が 50%以上改善した症例) 44 例も設定した。

C. 研究結果

(1) 先行投与薬物は paroxetine 10 例、lithium 5 例、valproic acid 5 例、milnacipran 5 例、fluvoxamine 3 例、sertraline 3 例、amoxapine 1 例、amitriptyline 1 例、clomipramine 1 例であった。(2) 追加投与した非定型抗精神病薬は risperidone 22 例、olanzapine 7

例、perospirone 5 例、aripiprazole 4 例であった。(3) 反応群の割合は risperidone 追加群で 9/22 (41%)、olanzapine 追加群で 3/7 (43%)、perospirone 追加群で 2/5 (40%)、aripiprazole 追加群で 2/4 (50%)であり、全体で 16/38 (43%)であった。(4) 大うつ病障害群では非定型抗精神病薬塚により 12/28 (43%)が、双極 I 型障害群では 4/10 (40%)が反応群となった。(5) 精神病性の特徴を伴うものでは 13/28 (46%)、伴わないものでは 3/10 (30%)が反応群となった。(6) 血中 BDNF 濃度は、健常者群と比較して、SSRI/SNRI 反応群、難治群で有意に低値であった(健常者群 ; $2.11 \pm 0.79 \text{ ng/mL}$, SSRI/SNRI 反応群 ; $1.33 \pm 0.62 \text{ ng/mL}$, 難治群 ; $1.21 \pm 0.74 \text{ ng/mL}$)。しかし、SSRI/SNRI 反応群と難治群との間には差はなかった。(7) 難治群では、非定型抗精神病薬追加投与への反応群では 4 週間後の血中 BDNF 濃度が増加したが、非反応群では変化がなかった。(8) 血中 IL-6, $\text{TNF}\alpha$ 濃度は健常者群と比較して、難治群、SSRI/SNRI 反応群では有意に高値であった。さらに、難治群では SSRI/SNRI 反応群よりも高値であった。(9) 難治群では非定型抗精神病薬への反応群では 4 週間後の IL-6 濃度が低下したが、非反応群では変化がなかった。(10) SAS 得点は非定型抗精神病薬投与前、投与 4 週間後でそれぞれ 0.9 ± 0.3 、 1.1 ± 0.5 であった。

D. 考察と結論

今回の結果より、難治性うつ病では非定型抗精神病薬の追加投与が有効であり、錐体外路症状の悪化もない可能性が示唆された。そして、その作用気序の一つとして BDNF への影響が関連している可能性が明らかとなった。我々は、これまでに難治性うつ病(特に妄想性うつ病)ではドパミン神経系の活動性の亢進しており、非定型抗精神病薬によるドパミン神経系の抑制作用がその臨床効果と関連していると報告している(Goto et al, 2006)。以上のことから、難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の作用はドパミン神経系や BDNF への作用を介している

可能性が考えられる。さらに、最近ドパミン神経と BDNF との crosstalk を示唆する報告もなされている。今回、追加投与した非定型抗精神病薬の投与量はいずれも少量であり、非定型抗精神病薬の有する 5-HT_{2A} 受容体への作用も臨床効果と関連する可能性もある。さらに、非定型抗精神病薬併用による錐体外路症状をはじめとした有害事象の発現も認められなかった。我々は抗うつ薬による血中 BDNF 濃度の増加には、少なくとも 8 週間以上が必要であることを報告(Yoshimura et al, 2007)したが、今回の非定型抗精神病薬追加 4 週間後にはすでに血中 BDNF 濃度が増加していることは大変興味深い。この早期の血中 BDNF の増加には、抗うつ薬や気分安定薬と非定型抗精神病薬の相加・相乗作用が関係している可能性も考えられる。また今回の結果から、うつ病の難治化に IL-6 の上昇が関係している可能性も示唆された。IL-6 は視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA axis)やセロトニントランスポーター(5-HTT)へも影響を与えることが知られており、IL-6 が HPA axis や 5-HTT を regulate することにより、うつ病の難治化を誘導している可能性もある。今後、IL-6 を標的とした抗うつ薬の開発が難治性うつ病の治療に役立つ可能性も考えられる。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Okamoto, T., et al. : P-N Biol Psychiatry, in press.
- 2) Yoshimura R, et al. : Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. P-N Biol Psychiatry 31: 1034-1037, 2007.
- 3) Yoshimura, R., et al. : Treatment with risperidone for 4 weeks increased plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels, but did not alter plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenic patients. : P-N Biol Psychiatry 31: 1072-1077, 2007.
- 4) Goto, M., et al. : Risperidone in the treatment of psychotic depression. P-N

Biol psychiatry 30: 701-707, 2006.

- 5) Yukimasa, T., et al. : High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. Pharmacopsychiatry 39: 52-59, 2006.
- 6) Yoshimura, R. et al. : Effects of risperidone on plasma catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. Hum Psychopharmacol 21: 433-438, 2006.

G-2. 学会発表

- 1) 吉村玲児他. 治療抵抗性うつ病への非定型抗精神病薬追加投与の有効性：血中BDNFおよびサイトカイン濃度からの検討. 第17回日本臨床精神薬理学会, 大阪.
- 2) 吉村玲児他. SSRIおよびSNRIの血中BDNFとサイトカイン濃度への影響. 第17回日本臨床精神薬理学会, 大阪.

H. 知的財産権の出願・特許状況

なし

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

分担研究者 小澤寛樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨 うつ病の慢性化の要因として加齢と身体症状が考えられる。2020年WHOの予測では世界の死亡率第3位になると予測され、肺の生活習慣病といわれているCOPDに関して抑うつ症状の地域疫学調査を行なったところ約10%のCOPD患者が抑うつ症状を呈していた。また治療抵抗性に有効であると考えられるリチウムの神経幹細胞の分化能への影響を検索したところ、神経細胞への分化は減少し、一方グリア細胞への分化は促進させた。

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。その背景として「加齢」と「身体疾患」に注目され、とくにうつ病を併発しやすい身体疾患は高齢者に多く（高血圧・脳血管性障害・慢性身体疾患）、今後の高齢化社会により老年期うつ病の増加が予想され、また高齢の「うつ病」を理由に過小評価されやすい。そこで高齢者の身体疾患として慢性閉塞性肺疾患（COPD）とうつ病の関連性を検討した。また生物学視点からうつ病慢性化の原因としてのリチウムの神経幹細胞の役割を検討した。

B. 研究方法

①慢性閉塞性肺疾患疫学研究

長崎県松浦市・平戸市におけるCOPD患者34名（60歳以上の高齢者）を対象にCES-DとGHQ28を実施した。

②リチウムの神経幹細胞分化能に関する影響

る影響

長崎大学動物実験指針に従い、胎齢15.5日マウス胎仔脳から線条体原基を分離・分散後、成長因子[EGF(20ng/ml)]を加えたMHM(Media Hormone Mix)培養液中に 20×10^4 cells/mlとなるように懸濁し、 $37^\circ\text{C} \cdot 5\% \text{CO}_2$ にてneurosphere法によってT75フラスコを使い培養を行った。培養6日後に培養液を50ml tubeに回収して、1200rpm・5分・RTで遠心分離後、上清をアスピレーションして、上記MHM培養液を2ml加え、ピペティングによって機械的にneurosphereを解離した。その溶液を40 μm セルストレーナーに通した後、溶液をセルストレーナーに通した後、Lab-tek chamber slideに細胞を播種しました。ポリエルリジンとラミニンでコートしたLab-tek chamber slideに細胞濃度 22.8×10^4 cellsで播種しました。それぞれのチャンバーに1%FBS および炭酸リチウム(0 μM /100 μM /500 μM /1000 μM)を添加し、4日間培養しました(EGFやbFGFは除去)。培養4日目に4%PFAを添加し、反応をストップさせ、比較的未分化なニューロンマーカーであるTuj1およびアストロサイトのマーカーであるGFAPにて2重染色を行った。染色2日目にGFAPに対してAlexa 568を、Tuj1に対してAlexa 488を用いて染色を行いました。

なお、核染色には hoechst 33258 を用いた。

C. 研究結果

CES-D: 16 点以上は 4 人 (11.8%)
GHQ28: 6 点以上は 12 人 (35.3%)
GHQ28 では、「身体的症状」因子による精神的健康度の低下が顕著であった。

幼弱な神経細胞のマーカーである TuJ1 陽性細胞数は、どの濃度でもコントロール群に比べ減少が認められ、1000 μ M ではコントロール群に対して統計学的に有意に減少がみられた。一方グリアのマーカーである GFAP 陽性細胞に関しては、500 μ M までは増加傾向を示したが、1000 μ M では統計学的な有意差を持って減少が認められた。

D. 考察

これらの結果は本邦においては初めての COPD に関する抑うつデータであり、ほぼ欧米と同様な率の抑うつ状態が明らかとなった。今後増加が予想させる疾患であるだけに、精神面の対応も合わせて対策が望まれる。

これまで我々は炭酸リチウムが濃度依存的に神経幹細胞の増殖能を促進することを報告しているが、このことは増殖の過程と分化は単純に同一というよりむしろ拮抗的なバランスが存在している可能性が示唆され、うつ病の難治化・慢性化にはグリア細胞の役割が重要であることが推察された。

E. 結論

高齢者の身体疾患として今後重要な COPD に関して抑うつ症状の地域疫学調査を行なったところ約 10% の COPD 患者が抑うつ症状を呈していた。また治療抵抗性に有効であると考えられるリチウムの神経幹細胞の分化能への影響を検索したところ、神経細胞への分化は減少し、一方グリア細胞への分化は促進された。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1) 小澤寛樹、森貴俊、吾妻ゆみ、千住

秀佳、蓬萊彰志：うつ病と神経幹細胞、分子精神医学 7: 98-104, 2007

2) 千住秀佳、小澤寛樹：躁うつ病再考、Nippon Rinsho 65: 1710-1713, 2007

3) The effect of lithium on proliferation and differentiation of neural stem cell in vitro. (in submission)

G-2. 学会発表

1) J.Bartl, E.Grunblatt, M.Gerlach, P.Riederer, T.Mori, H.Ozawa: Methylphenidate effects on cell growth and maturation in neuronal stem cells: 1st International Congress on ADHD from childhood to adult disease, 2007

2) 小澤寛樹：高齢者の鬱：第 49 回日本老年医学会学術集会, 2007

3) 木下裕久、森貴俊、一ノ瀬仁志、西原浩司、黒滝直弘、中根秀之、小澤寛樹、太田保之：雲仙普賢岳噴火災害被災者におけるトラウマティックストレスの影響（血清 BDNF とストレス要因の関係）：第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

抗うつ薬の初期反応性と診断変更・副作用の関連
ドパミン・アゴニストの難治性うつ病に対する効果

分担研究者 久住一郎 北海道大学医学研究科神経病態学講座精神医学分野 講師

研究要旨 研究1：青年期（25歳未満）の大うつ病症例51例における抗うつ薬への初期治療反応性、副作用、診断変更との関連を後方視的に調査した。治療初期の activation syndrome の出現がその後の双極性障害への診断変更に関連していたが、初期の治療反応性は診断変更に関連していなかった。研究2：難治性単極性うつ病10例に対してドパミン・アゴニスト併用の効果を前方視的に検討した。その結果ドパミン・アゴニストへの反応率と寛解率は50%と高いことが明らかになり、治療前のFDG-PETによる脳内糖代謝低下がドパミン・アゴニストの治療反応性を予測する因子である可能性が示唆された。

研究1（青年期うつ病における診断変更の予測因子：抗うつ薬の初期反応性と副作用の検討）

A. 研究目的

新規抗うつ薬の登場に伴って、うつ病に対する薬物療法が手近なものとなり、抗うつ薬の使用機会が増えている。一方で、activation syndrome (AS)や躁転・急速交代化の問題など、抗うつ薬の弊害的側面にも注目が集まりつつある。とりわけ青年期では「うつ病」の診断が困難な場合があり、ASの危険性も高いことから、抗うつ薬の適正使用が求められる。今回、北海道大学病院精神科神経科（当科）において初診時「うつ病」と診断された青年期症例に対し、抗うつ薬の初期反応性および副作用を後方視的に調査し、最終診断との関連を検討した。

B. 研究方法

1997年4月～2001年12月の当科初診患者のうち、13歳以上25歳未満で、初診時に大うつ病と診断された211名を抽出した。そのうち、過去に抗うつ薬の使用経験がなく、当科にて8週間以上治療が継続され、その間に診断変更されなかった51名を調査対象とした。性別、家族

歴、初診時年齢、初診時診断、最終診断、診断変更日に加えて、抗うつ薬治療開始8週後の治療反応性および8週以内の副作用を診療録から調査した。症状の評価にはClinical Global Impressions (CGI)を用い、抗うつ薬開始時と開始8週後の評点の差が2点以上あるものを「反応者」と定義した。2群間の比較にはt検定・Fisherの直接法を用い、診断変更の割合はKaplan-Meier法とLog Rank検定量を用いて比較した。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. 研究結果と考察

51名中7名が診断変更され、5名が双極性障害であった。抗うつ薬に対する初期反応性の比較では、反応群と非反応群で診断変更の割合に有意な差を認めなかった（表1）。抗うつ薬治療開始8週以内にASが出現した群（AS群）と出現しなかった群を比較すると、AS群で双極性障害への診断変更の割合が有意に高い結果となった（表2、図1）。以上から、青年期うつ病における抗うつ薬治療初期のASは、その後の双極性障害への診断変更

の指標であり、いかえると潜在性双極性障害の予測因子となる可能性が示唆された。

D. 結論

青年期（25歳未満）の大うつ病症例における抗うつ薬への初期治療反応性、副作用、診断変更との関連を後方視的に調査した。治療初期のASの出現がその後の双極性障害への診断変更に関連していたが、初期の治療反応性は診断変更に関連していなかった。

表1 反応群と非反応群の比較 -患者背景-

項目	全体 (n=51)	反応群 (n=13)	非反応群 (n=38)
性別(男/女)	22/ 29	7/6	15/23
家族歴(有/無) (不明を除く)	7/23	3/6	4/23
発症年齢*	18.6±3.4	17.4±3.9	19.0±3.1
初診年齢*	20.5±2.8	19.8±1.0	20.8±0.4
観察期間*	695.2±651.8	839.2±249.7	645.9±90.7
抗うつ薬の使用数*	2.7±1.4	2.1±0.4	2.9±0.2
CGI Dw*	4.2±0.4	4.6±0.2 ^a	4.0±0.1 ^a
Bw*	3.3±0.9	2.5±0.2 ^b	3.6±0.1 ^b
診断変更有	7 (13%)	1 (7%)	6 (16%)

CGI: Clinical Global Impressions *平均値 ± 標準偏差 ^ap<0.01 ^bp<0.001

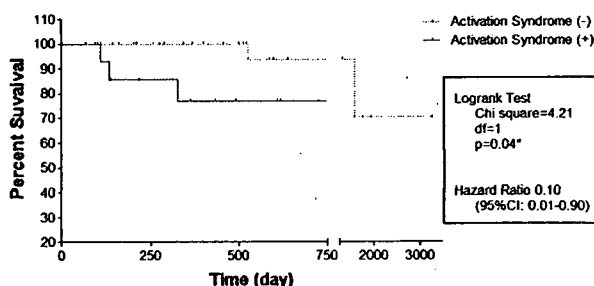
表2 13歳以上25歳未満の未治療のうつ病患者における初期治療：初期治療8週以内のActivation Syndrome(AS)群と非AS群の比較

項目	全体 (n=51)	AS群 (n=15)	非AS群 (n=36)
性別 (男/女)	22/ 29	4/11	18/18
家族歴 (有/無) (不明を除く)	9/21	4/8	5/13
発症年齢*	18.6±3.4	18.5±2.9	18.6±3.6
初診年齢*	20.5±2.8	20.9±2.5	20.4±3.0
観察期間*	695.2±651.8	576.9±307.6	744.4±756.8
抗うつ薬の使用数*	2.7±1.4	3.4±1.1	2.4±1.4 ^a
CGI Dw*	4.2±0.4	4.3±0.7	4.1±0.7
Bw*	3.3±0.9	3.7±0.8	3.1±0.9
潜在性双極性障害	5/51 (9.8%)	3/15 (20.0%)	2/36 (5.6%)

生存分析ではAS群で潜在性双極性障害が有意に多かったp<0.05

AS: Activation syndrome CGI: Clinical Global Impressions *平均値 ± 標準偏差 ^ap<0.05; vs. AS群

図1 13歳以上25歳未満の未治療うつ病患者における初期治療—AS群と非AS群の診断変更までの時間—生存分析—



抗うつ薬投与後8週間以内にASが出現した群(AS群)では、非AS群に比べて、その後の双極性障害への診断変更の割合が有意に高かった。

研究2 (難治性うつ病に対するドパミンアゴニストの効果と効果予測因子に関する研究)

A. 研究目的

SSRIとSNRIが我が国臨床に導入されて以来、副作用の少なさからこれらの新規抗うつ薬はうつ病治療の第一選択薬となってきた。しかし、SSRI、SNRI、三環系抗うつ薬など数種類の作用機序の異なる抗うつ薬による十分な治療によって寛解にいたらない難治性うつ病の問題は依然解決されていない。ドパミン・アゴニストの抗うつ薬への併用が難治性うつ病に対して有効であることを、我々はこれまで論文で報告してきた(Inoue et al. 1996; Izumi et al. 2000; Inoue et al. 2006)。我々の研究も含めてドパミン・アゴニストの難治性うつ病の効果に関する論文は国内外を通じて14編しかなく、さらに厳密な定義に基づいて難治性単極性大うつ病へのドパミン・アゴニストの効果を実験的に検討した研究はこれまで報告されていない(井上他 2007)。昨年度に引き続き、本年度もドパミン・アゴニストの作用機序を解明する目的で、ドパミン・アゴニスト(pramipexole, cabergoline)の治療前後にFDG-PETを測定し、脳糖代謝の異常・変化がおこる脳部位を特定する解析を行うための研究を行った。

B. 研究方法

北海道大学病院精神科神経科(以下当科)に現在通院中あるいは入院中の難治性単極性うつ病患者(DSM-IV-TR)を対象とした。少なくとも2種類の作用機序の異なる抗うつ薬を最大用量まで服用し、4-6週間治療を継続した患者のうち、ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)17項目が15点以上、あるいは中等症以上(DSM-IV-TR)の症状を有する患者を研究に組み入れた(抗うつ薬への治療反応性に基づいたStage分類でStage 2以上: Thase & Rush 1995)。重篤な内科的疾患あるいは脳器質疾患を有する患者は除外

した。ドパミン・アゴニストの予想される副作用と期待される効果を十分に説明し、適応外処方であることを伝えた上で、文書による同意を得た患者を研究に組み入れた。十分量の抗うつ薬に併用する方法でドパミン・アゴニスト (pramipexole を第1選択として、副作用等の問題があるときは cabergoline を第2選択とした。ただし 2007 年 4 月以降は pramipexole のみを選択した) を低用量から漸増し、8 週間治療した。8 週間の治療期間の間、2 週ごとに HAM-D17 項目と

Montgomery-Asberg うつ病評価尺度

(MADRS) を評価した。8 週間の治療前後に FDG-PET を検査し、SPM 解析を行うこととした。8 週間の治療前後で血漿 HVA 濃度と機能の全体的評定 (GAF) 尺度を測定、評価した。8 週間の前に中止となった症例は解析の際に Last observation carried forward (LOCF) 法によって取り扱った。

本研究は北海道大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

平成 19 年 11 月現在で、10 例の単極性の難治性うつ病患者を本研究に組み入れた。使用したドパミン・アゴニストは 9 例で pramipexole、1 例で cabergoline であった。HAM-D における反応率 (50% 以上の改善) は 50%、寛解率 (7 点以下) は 50% であり、MADRS における反応率は 60%、寛解率 (10 点以下) は 60% であった。GAF 尺度は平均 47.5 点から 59.7 点に改善した (そのうち、試験終了時に 71 点以上、すなわち社会的、職業的または学校の機能にわずかな障害以上のものはない症例は 2 例であった)。治療前後で HAM-D、MADRS、GAF は統計学的に有意に改善した (図 2、paired t-test)。

ドパミン・アゴニスト治療前後で FDG-PET を検査したが、治療開始前の FDG-PET で 10 例中 5 例に視察による糖代謝低下が認められた (図 3)。そのうち 4 例はドパミン・アゴニストに対する反応者であり、ドパミン・アゴニストによる症状改善とともに FDG-PET の異常は是正された (報告会では SPM 解析の一部を

報告する予定である)。なお、脳 MRI 所見は 10 例中 2 例で軽度の萎縮が認められた (2 例とも反応者)。

血漿 HVA 濃度は 7 例で測定したが、ドパミン・アゴニストの治療前後で有意な変化は認められなかった。

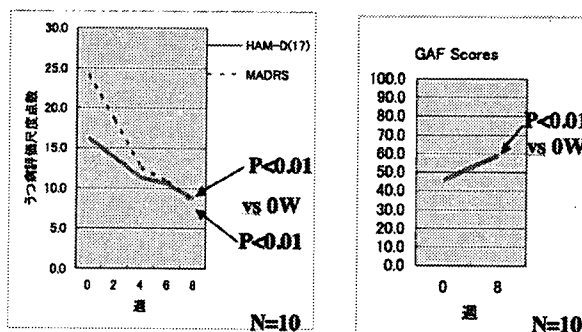
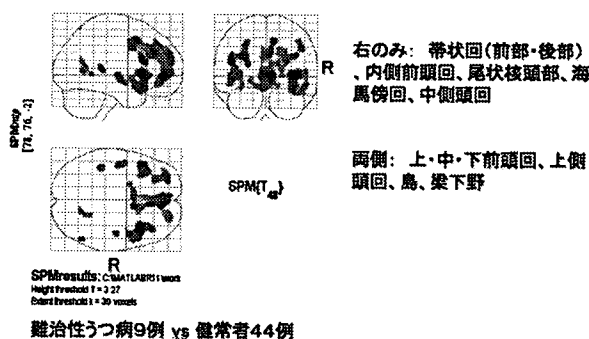


図2 ドパミン・アゴニストの難治性うつ病に対する効果

図3 ドパミン・アゴニスト治療前の難治性うつ病 (Stage 2) 患者において有意な脳糖代謝低下が認められた脳部位 (亢進がみられる部位はなかった)



難治性うつ病9例 vs 健常者44例

D. 考察

ドパミン・アゴニストは難治性単極性うつ病の 50%~60% に有効であり、かつ寛解をもたらした。まだ症例数は少ないものの、ドパミン・アゴニストが Stage 2 の難治性大うつ病 (Thase & Rush 1995) の患者に有効であったことは重要であり、前方視的オープン試験では本研究がはじめての報告である。主として脳内のノルアドレナリン系とセロトニン系に作用する従来の抗うつ薬 (SSRI や SNRI も含めて) に治療抵抗性のうつ病にドパミン系に作用する薬物が有効であることは、難治性うつ病の病態にドパミン系が関与していることを示唆している。

ドパミン・アゴニストに対する反応者 (HAM-D での) 5 例中 4 例 (80%) で脳糖代

謝低下が認められ、さらに治療により糖代謝が是正された。今後症例数を増やして確認する必要はあるが、この結果は治療前の FDG-PET 所見がドパミン・アゴニストの効果予測因子となる可能性を示唆している。

今後難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの効果とその作用機序を解明することが、難治性うつ病の病態解明につながるかと期待される。

E. 結論

難治性単極性うつ病 10 例に対してドパミン・アゴニスト併用の効果を前方視的に検討した。その結果ドパミン・アゴニストへの反応率と寛解率は 50%と高く、治療前の FDG-PET による脳内糖代謝低下がドパミン・アゴニストの治療反応性を予測する因子である可能性が示唆された。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) 井上 猛他：難治性うつ病に対する SSRI の効果。「SSRI のすべて」(小山司編集)、pp84-91、先端医学社、東京、2007.
- 2) 井上 猛他：難治性うつ病に対するドパミン関連薬剤の効果と安全性. 脳と精神の医学 18:35-43, 2007.
- 3) 稲田俊也他：うつ病治療アルゴリズムの徹底検討—臨床現場で活用できるアルゴリズムとは？(座談会). 臨床

精神薬理 10:1937-1945, 2007.

- 4) 井上 猛他：抗パーキンソン薬の新しい使い方—気分障害への効果—. 精神科 11: 350-355, 2008.

G-2. 学会発表

- 1) 白井 康之他：青年期うつ病における診断変更の予測因子：抗うつ薬の初期反応性と副作用の検討. 第 29 回日本生物学的誠意心医学会. 2007. 7. 11 札幌
- 2) Inoue T.: Treatment-resistant depression in the elderly. Morning Seminar, 13th International Psychogeriatric Association Congress, 2007.10.16, Osaka.

参考文献

- 1) Inoue et al.: Biol. Psychiatry 40: 151-153, 1996.
- 2) Izumi et al: J. Affect Disord 61: 127-132, 2000.
- 3) Inoue et al.: J Affect Disord 95:61-67, 2006.井上他：精神科 11:350-355, 2007.
- 4) Thase, Rush: In: Psychopharmacology, Raven Press, New York; 1995, p.1081-1097.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし