

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

「精神科領域における臨床研究推進のための  
基盤作りに関する研究」

平成19年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 山田 光彦

平成20年3月

# 目次

I. 総括研究報告	
「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」	2
国立精神・神経センター精神保健研究所 山田 光彦	
II. 分担研究報告書	
1. 「臨床研究推進に必要な課題の抽出」	6
国立精神・神経センター精神保健研究所 山田 光彦	
2. 「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を 目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」	14
名古屋大学大学院医学系研究科 尾崎 紀夫	
3. 「部分寛解うつ病患者の不眠に対する, 短期睡眠行動療法 - 評価者盲検無作為割り付け対照試験 - 」	31
名古屋市立大学大学院医学研究科 古川 壽亮	
4. 「統合失調症のグローバル治験にわが国が参加するための条件検討」	37
横浜市立大学大学院医学研究科 平安 良雄	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	50
IV. 研究成果の刊行物・別刷・その他の資料	52

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

主任研究者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所

**研究要旨：**うつ病や統合失調症等の精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす公衆衛生上の大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行った。具体的には、以下のアプローチを生物統計家等の臨床研究専門家とともに行った。(1) わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、精神科臨床に携わる者、精神医学研究領域のエキスパート、他の医学研究領域のエキスパート、生物統計家、コクラン共同計画参加経験者、大規模多施設共同研究経験者、関連学術団体関係者らと検討を実施した。(2) 「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」をモデル研究として実施し、コホート研究実施に際しての課題と問題点を整理した。(3) 「部分寛解うつ病患者の不眠に対する短期睡眠行動療法：評価者盲検無作為割り付け対照試験」をモデル研究として実施し、無作為化比較研究実施に際しての課題と問題点を整理した。(4) さらに、国際共同治験にわが国が参加するための実施基盤について、特にプラセボ対照試験に注目し検討した。

**分担研究者 所属施設及び職名**

尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
古川 壽亮	名古屋市立大学大学院医学系研究科・教授
平安 良雄	横浜市立大学大学院医学系研究科・教授

うつ病や統合失調症等の精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行うこ

**A. 研究目的**

とを目的とした。

## B. 研究方法

本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行った。具体的には、以下のアプローチを生物統計家等の臨床研究専門家とともにに行った。(1)わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、精神科臨床に携わる者、精神医学研究領域のエキスパート、他の医学研究領域のエキスパート、生物統計家、コクラン共同計画参加経験者、大規模多施設共同研究経験者、関連学術団体関係者らと検討を実施した。(2)「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」をモデル研究として実施し、コホート研究実施に際しての課題と問題点を整理した。(3)「部分寛解うつ病患者の不眠に対する短期睡眠行動療法：評価者盲検無作為割り付け対照試験」をモデル研究として実施し、無作為化比較研究実施に際しての課題と問題点を整理した。(4)さらに、国際共同治験にわが国が参加するための実施基盤について、特にプラセボ対照試験に注目し検討した。

## C. 研究結果と考察

わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について整理することが出来た。

また、妊産婦のメンタルヘルスを検討する際は妊娠期から産後にいたる長期的にフォローする必要があると考えられ、コホート研究実施の課題が明らかとなった。

さらに、うつ病の不眠に対する短期睡眠行動療法治療者用マニュアルを用いて、実際の患者に対してパイロット・ランを行い、実施可能性の確認とサンプルサイズ計算のためのデータを得た。倫理的事項に留意しながら研究計画を立案し、生物統計家を加えた研究班内でのピアレビューや海外のエキスパートからのコメントをもとにこれを洗練させ、無作為割付比較試験のプロトコルを確立した。

一方、統合失調症をモデルとしてプラセボ対照試験を円滑に実施するための、制度、施設環境、支援体制、患者・家族の意識、医療者の意識等に関する課題や今後予想される障害について整理することが出来た。

## D. 結論

本研究の実施により、精神科領域における臨床研究体制の基盤整備（実施医療機関における体制、教育及び環境、デー

タセンター整備、品質管理/品質保証等) についての重要な知見が集積されるものと期待される。

## E. 健康危険情報

特記すべきことなし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

三好出, 山田光彦: 精神疾患領域における国際共同治験～実施施設の観点を交えて, PHARMSTAGE, 2008年1月号

山田光彦: 海外における自殺対策の取り組みとエビデンス. 学術の動向 3: 20-25, 2008.

山田光彦: 自殺の現状とその対策における精神科医療の役割. 日本社会精神医学会雑誌 16 (1): 73-78, 2007.

Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK: Genome-Wide Association for Methamphetamine Dependence, Convergent Results From 2 Samples. Arch Gen Psychiatry 65(3): 345-355, (4):226-230, 2007

Yoshida K, Higuchi H, Ozaki N: Successful treatment of severe antidepressant-induced nausea with a combination of milnacipran and olanzapine. Pharmacopsychiatry 40 (2):84-5, 2007

Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T: Gene-gene interaction analysis of personality

traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. Neurosci Lett 414 (3):209-12, 2007

Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H: Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multilocus interactions. J Biosci Bioeng 103 (4):303-10, 2007

Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T, Furukawa TA: The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. Psychiatry Res 153 (1):61-7, 2007

### 2. 学会発表

M. Yamada, M. Inagaki, A Yonemoto, Y Ouchi, K Watanabe, K Takahashi: Japanese Multimodal Intervention Trials for Suicide Prevention, J-MISP. XXIV World Congress International Association for Suicide Prevention, Killarney, Ireland, 2007. 8. 28-9. 1.

尾崎紀夫: 精神障害に関与する遺伝因と環境因をどの様に患者・家族に伝えるべきか: 精神科臨床における遺伝カウンセリング. 第103回精神神経学会教育講演, 2007

尾崎紀夫: 現在の精神医学診断体系におけるうつ病の位置づけ: 今一度、うつ病とは何かを考える. 第14回日本産業精神保健学会: 特別講演, 2007

G. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案

なし

(3) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）

平成 19 年度 分担研究報告書

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

「臨床研究推進に必要な課題の抽出」

分担研究者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所 部長

研究要旨：うつ病や統合失調症等の精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす公衆衛生上の大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行った。具体的には、わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、精神科臨床に携わる者、精神医学研究領域のエキスパート、他の医学研究領域のエキスパート、生物統計家、コクラン共同計画参加経験者、大規模多施設共同研究経験者、関連学術団体関係者らと検討を実施した。

研究協力者 所属及び職名

稲垣 中	慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科・准教授
稲垣 正俊	国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部・室長
尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学研究科・教授
加藤 忠史	理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム・チームリーダー
中川 敦夫	慶應義塾大学大学院医学研究科・大学院生

平安 良雄	横浜市立大学大学院医学研究科・教授
古川 壽亮	名古屋市立大学大学院医学研究科・教授
三好 出	国立精神神経センター武蔵病院治験管理室・室長
米本 直裕	京都大学大学院医療統計学分野・生物統計家
渡辺 範雄	名古屋市立大学大学院精神・認知・行動医学分野・助教

## A. 研究目的

うつ病や統合失調症等の精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。

そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行うことを目的とした。特に、本分担研究では、わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について検討した。

## B. 研究方法

本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行った。具体的には、具体的には、わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、精神科臨床に携わる者、精神医学研究領域のエキスパート、他の医学研究領域のエキスパート、生物統計家、コクラン共同計画参加経験者、大規模多施設共同研究経験

者、関連学術団体関係者らと検討を実施した。

## C. 研究結果と考察

英国NICEは、「科学的根拠と費用対効果に注目した分析結果」を国レベルで示している。一方、米国 USPSTF は治療効果を中心にエビデンスの分析を実施している。しかし、今後必要なエビデンスや新規作業仮説を分析するための組織的な取り組みは我が国にない。そこで、コクラン共同計画、英国NICE、米国USPSTF、ACP Journal Club、Evidence-Based Mental Health、James Lind Alliance、BMJ Clinical Evidenceについて情報収集を行った。

### 1. Population Health Need

現時点で入手可能な最高のPopulation Health Needs資料は、WHO Global Burden of Diseaseであり、その最新版の2002 EstimatesはWHOのホームページ (<http://www.who.int/healthinfo/bodestimates/en/index.html>)より入手可能である。その中に国別の見積もりが掲載されている。Population Health Needsに応じ



た研究実施体制の視点で考えると、以下の疑問が湧く。

1) 精神神経疾患はがんの1.3倍、循環器疾患の1.4倍の研究費を得ているのか。あるいは、精神神経疾患は糖尿病の10倍の研究費を得ているのか。

2) 精神神経疾患の中で、単極性うつ病は統合失調症の4倍、痴呆は4倍近い国民の健康損失の原因になっている。それに相当する研究費配分になっているのか。

今後は、我が国においてもこのような基礎的な統計について、WMH2000や国民生活基礎調査のデータに基づき、データを常に更新してゆく必要があると思われる。

## 2. Research Funding Needs

しかし、上記のみでは研究すべき領域はおおよそ見当がついても、実際に研究すべきテーマまでは抽出できない。今後は、英国 James Lind Alliance (<http://www.lindalliance.org/>) や BMJ Clinical Evidence の手法を参考に、日常臨床に立脚した研究疑問を集積し分析するタスクフォースを実施することが不可欠であると考えられた。

以上、わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について整理することが出来た（資料1、資料2）。

## D. 結論

本研究の実施により、精神科領域における臨床研究体制の基盤整備（実施医療機関における体制、教育及び環境、データセンター整備、品質管理/品質保証等）についての重要な知見が集積されるものと期待される。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究成果発表

### 1. 論文発表

三好出, 山田光彦: 精神疾患領域における国際共同治験～実施施設の観点を交えて, PHARMSTAGE, 2008年1月号

山田光彦: 海外における自殺対策の取り組みとエビデンス. 学術の動向 3: 20-25, 2008.

山田光彦: 自殺の現状とその対策における精神科医療の役割. 日本社会精神医学会雑誌 16 (1): 73-78, 2007.

Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M,

Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK: Genome-Wide Association for Methamphetamine Dependence, Convergent Results From 2 Samples. Arch Gen Psychiatry 65(3): 345-355, (4):226-230, 2007

## 2. 学会発表

M. Yamada, M. Inagaki, A Yonemoto,

Y Ouchi, K Watanabe, K Takahashi: Japanese Multimodal Intervention Trials for Suicide Prevention, J-MISP. XXIV World Congress International Association for Suicide Prevention, Killarney, Ireland, 2007. 8. 28-9. 1.

## F. 知的財産権の出願・登録状況

- (1) 特許取得 なし
- (2) 実用新案 なし
- (3) その他 なし

## 精神科領域における臨床研究推進のための課題検討会（資料1）

### 1. 人材育成と基盤整備

#### ◎H19- 臨床研究基盤整備推進研究事業（NCNP：神経筋発達も含む）

- ・ 研修プログラムの作成-OJT
- ・ 臨床研究コンサルティング体制の確立
  - プロトコール作成体制の整備
  - ピアレビュー体制の整備
- ・ 研究倫理審査体制の強化

#### ◎H17- こころの健康科学「自殺対策のための戦略研究」

- ・ 大規模多施設共同研究の実践と問題解決によるロジのノウハウ蓄積
- ・ 多職種（生物統計家、データマネージャー等との協働）
- ・ 精神医学研究者のOJTとネットワークづくり

### 2. うつ病/自殺関連の具体的研究課題

#### ◎H19- こころの健康科学「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」からの関連研究（案）

##### ⇒ Rating the Raters Study

- 医師以外の評価者が評価を行うことが日本でも妥当であること、また、評価者を育成するプログラムの妥当性を検討する。
- HAM-D, PANSS, SCIDなどに適用を拡大予定。
- PMDA 事前面談中（治験審査での採用レベルを目指す）

##### ⇒ Depression Naturalistic Cohort Study

- 今まで実施されていなかった我が国におけるうつ病患者の入院中からの自然経過を SCID, HAM-D で追跡する。
- 将来の RCT のための出発点

##### ⇒ 外来うつ病患者への SHBP の RCT

- 評価者をブラインド化した無作為割付比較試験：大うつ病に伴う不眠に対する訓練された看護師を治療者とするグループ精神療法的介入の効果に対する検討。
- 訓練された看護師を治療者とするグループ精神療法的介入を通常治療に追加することにより、通常治療に比較して患者の健康関連 QOL の改善が得られるかどうかを明らかにする。

- ⇒ 妊娠女性および児を対象としたコホート研究
  - 産褥期うつ病(出産後4週以内にうつ病を呈する)の有病率は10~15%と高く、一般のうつ病集団に比しより病態が均一な患者集団であることから、「妊娠により産科を受診し、出産後に産褥期うつ病を発症した女性」をコホート集団として定義したコホート研究を計画/実施。
  - 児を対象としたコホート研究を計画中。

◎H17- こころの健康科学「自殺対策のための戦略研究」からのスピニアウト

- ⇒ 精神科専門病院入院患者の自殺研究
  - 実態把握/対策が不十分
  - 抑うつと人格障害の併存する患者が多数を占める
  - 松沢病院/林先生に先行予備研究あり
  
- ⇒ 離職者や無職者(失業者ではない)の自殺研究
  - 就労者対策と比較して実態把握/対策が不十分
  - 精神保健を超えた対応が必要
  - 島先生に先行予備研究あり
  
- ⇒ 統合失調症患者の自殺研究
  - うつに次いで第2位のハイリスクグループ
  - 実態把握/対策が不十分
  - 退院促進政策と関連してますます重要に!
  - 自殺死亡者3万人のうち6千名程度を予想
  
- ⇒ 薬物依存/アルコール依存の自殺研究
  - うつに次いで第3位のハイリスクグループ
  - 実態把握/対策が不十分
  - 自殺死亡者3万人のうち6千名程度を予想

◎H19- こころの健康科学「地域における一般診療科と精神科の連携によるうつ病患者/自殺ハイリスク者の発見と支援」からのスピニアウト

- ⇒ 総合病院等一般診療科入院患者の自殺研究
  - 実態把握(日本医療機能評価機構による院内自殺事故調査:患者安全推進ジャーナル, 2006))はなされているが、対策は不十分
  - 重大医療事故としてリスクマネジメント上も重要

◎H19- こころの健康科学「その他の研究課題：精神療法、PTSD 他」からのスピ  
ンアウト

⇒ 複数計画されていると考えるが、実施体制、研究精度等の問題が山積して  
いることを予想している。

3. 研究課題テーマ例

◎精神科医療の質の向上を目指した、診断法・治療法・評価法の研究

- 留意点：統合失調症、うつ病その他各種精神疾患について、現に明らか  
となっているエビデンスに立脚しまたその批判的吟味を行い、わが  
国で新たに採用及び普及可能な診断法・治療法・評価法の開発を行う。

◎（うつ病以外の）各種ハイリスクグループに対する自殺対策研究

- 留意点：統合失調症、薬物/アルコール依存症、人格障害、重篤な身体  
疾患等の既知のハイリスクグループに対する自殺対策研究を行う。

## 精神科領域における臨床研究推進のための課題検討会（資料2）

### 1. 本ブレインストーミングの目的について

- ・ 全ての人より充実した（健康な？）生活を実現する
- ・ 精神障害者より充実した（健康な？）生活を実現する
- そのための介入方法（診断/治療法、保健福祉制度など）を向上
- 必要な根拠（エビデンス）をつくる仕組みを作る
- 精神科領域における臨床研究を推進する

### 2. 過去のブレインストーミングで明らかとなった問題点の整理

#### （精神科領域研究の重要性について）

- ・ ポピュレーションニーズの高さが知られていない
- ・ 研究ニーズが正当に評価されていない現状をどう変えられるか
- ・ 臨床研究のための組織づくり
- ・ 臨床研究のための人材育成

#### （精神科領域研究の方向性に関して）

- ・ ポピュレーションニーズの把握と分析/ユーザー/当事者団体の参画
- ・ 先行研究（エビデンス）の分析（英国 NICE の機能）
- ・ 行政ニーズ/費用対効果/実施可能性研究の実施（英国 NICE の機能）
- ・ ベッドサイドからのクエスチョン→研究計画の立案/実施
- ・ 地域保健サービスからのクエスチョン→研究計画の立案/実施
- ・ 研究ニーズを研究公募課題に反映させる
- ・ 臨床研究を支える生物学的精神医学研究の位置づけは？

#### （その他の枠組みについて）

- ・ 各省庁に対する他の活動との関係（脳科学ルネッサンス、学術会議等）
- ・ 研究助成のフレームワークについて
- ・ 当事者団体/業界団体/学会/ NCNP の役割

### 2. 今後の活動目標と具体的活動計画

- ・ 精神医学研究者の行動変容を促す→教育/啓発/支援
- ・ 研究費 FA の行動変容を促す→研究ニーズ評価を上げる/予算の確保
- ・ ユーザー/当事者団体/業界団体/学会/ NCNP の行動変容を促す
- ・ 政策立案者の行動変容を促す
- Japanese clinical research initiatives in psychiatry (JCRIP)
- PECO 出し/プロトコル作製のためのタスクフォースが必要

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

平成 19 年度 分担研究報告書

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」

分担研究者 尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨：**妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度を推定するべく、質問紙法を用いた前向きコホート研究を行った。産後翌日から 5 日目までのフォローアップの結果、8-15%の女性に見られた。そして、産後 1 日目の有病率が一番高く、日にちの経過とともにその率は減少していた。産後 5 日間の内でいずれか 1 日でも 8 点以上、すなわちカットオフポイントを超え、うつ症状を示した女性は、5 日間とも完全に回答した 323 人中 113 人（35.0%）であった。また、妊娠期から産後に渡って、いずれかの時期にうつ状態を呈している人は、産後 5 日目のみ一過性でうつ状態を呈する女性を含めなければ、実に 26.8%の女性がうつ的な気分を経験していることが示された。しかも、妊娠期の精神状態に関しては、妊娠期一過性 depressive 群と Continuous depressive 群を合わせると 18.8.%にうつ状態が見られ、妊娠期は精神的に安定しているという見解は今回得られたデータからは否定される。むしろ、産後にうつ的な気分を経験していた数よりも多くの女性がうつ状態に陥っているという結果が得られた。こうしたことから、妊産婦のメンタルヘルスを検討する際は、妊娠期から産後にいたる長期的にフォローする必要があると考えられる。

**研究協力者 所属及び職名**

後藤節子 名古屋大学医学部保健学  
科産婦人科・教授  
金井篤子 名古屋大学大学院教育発  
達科学研究科心理学・教授

村瀬聡美 名古屋大学大学院教育発  
達科学研究科児童精神医  
学・教授  
東村博子 名古屋大学大学院生命農  
学研究科・准教授

石原良子 名古屋大学技術センター・技術  
専門員  
葛谷孝文 名古屋大学医学部附属病  
院薬剤部試験室・薬剤師

## A. 研究目的

本研究の目的は、妊娠中および出産後の女性を対象に、縦断的に質問紙調査研究を行い、妊娠中と出産後における女性のメンタルヘルスの実態、すなわち、妊娠期うつ病、マタニティ・ブルーズ、産後うつ病といった、妊娠期および産後に特異的に出現するうつ病の有病率と経過、並びにうつ病出現に影響を与える生物・心理社会的因子を明らかにして、メンタルヘルスを支援する方策を検討するための情報を得ることを目的とする。

以上を踏まえて、今回は、妊娠から出産に際して生じるうつ病の有病率の算定を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

対象は2005年から2007年12月A市内の2つの病院（産婦人科）に通院する妊産婦である。病院内で実施されている集団の前期母親学級の中で、もしくは外来予約時に、個別で本研究の趣旨を説明し、研究参加依頼を行った。

期間中に同意が取れた数は391名、平均年齢31.7歳（SD：4.2、range：16-43）であった。なお、倫理的な配慮としては、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また、対象者には文書による同意と説明を行った。

### 2. 方法

妊娠期から産後1ヶ月の間に質問紙調査（以下の評価尺度を用いた）を実施し、妊娠期および産褥期にある女性のメンタルヘルスの実態を明らかにする。質問紙の実施時期は①妊娠初期・中期、②妊娠後期、③出産後1～5日目の5日間、④産後1ヶ月頃の計4回に渡って実施。妊娠初期・中期に集団、もしくは個別で本研究の趣旨を説明し、説明書、同意書、アンケート①を配布。同意書、アンケート①を記入後、郵便にて回収。その後、アンケート②から④までを対象者の自宅に郵送し、全てのアンケートの記入が完了した時点で、郵便にて回収した。

### 3. 評価尺度

・マタニティ・ブルーズ自己質問票  
マタニティ・ブルーズのためのスクリーニング尺度として、Stein(1980)によって考案され、日本語版用に作成されたマタニティ・ブルーズ自己質問



票（以下 MB と略す）を使用した。自己記入式で、質問項目は 13 項目で構成されており、2 段階から 4 段階の評価で最低が 0 点最高は 26 点。カットオフポイントは 7/8 点。8 点以上をマタニティ・ブルーズと判定する。記入所要時間も短く、簡便で且つ信頼性、妥当性も高いスクリーニング検査として、広く使用されている。本研究では、産後 1 日目から 5 日目まで連続して 5 日間、1 日一回測定した。

・エジンバラ産後うつ病自己評価票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale)

妊産婦のうつ状態については、周産期のうつ症状評価に際して、悪阻やお産における身体的な負荷による身体症状と、うつ病に伴う身体症状とが混同される可能性が高いことから、一般のうつ病を評価する尺度ではなく、身体症状に関する質問項目が含まれていない評価尺度で、妊娠期、産後用に開発されたエジンバラ産後うつ病自己評価票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale; 以下 EPDS と略す) を使用した。日本語版も岡野らによって 1996 年に作成されており、項目は 10 項目で構成されており、4 段階の評価。最低が 0 点で最高が 30 点となる。9 点以上の場合、「うつ病の疑いがある」と判定される。

る」と判定される。

## C. 研究結果

### 1) マタニティ・ブルーズの頻度

マタニティ・ブルーズ尺度による、産後直後の女性の精神的な状態を表に示す。出産日に近いほど、カットオフポイントを超えている率が高く、すなわち、情動の混乱を示す人が多く、産後 1 日目では、356 人中 53 人 (14.9%) の女性に一番多く、情動の混乱がみられた。続いて、2 日目は 354 人中 46 人 (13.0%)、3 日目は 351 人中 35 人 (10.0%)、4 日目は 355 人中 34 人 (9.6%)、そして、5 日目は 354 人中 31 人 (8.8%) に情動の混乱を呈していた。日にちの経過とともに、徐々にその割合は低くなっていった。また、産後 5 日間の内ですべて 1 日でも 8 点以上、すなわちカットオフポイントを超え、情動の混乱を示した女性は、5 日間とも完全に回答した 323 人中 113 人 (35.0%) であった。関連は見られなかった。

### 2) 妊産婦のうつ病

妊娠初期・中期から産後 1 カ月後までの 4 回行った EPDS の結果を表に示す。それによると、カットオフポイント 9 点を超えていた女性、すなわちうつ状態を呈していた女性は、妊娠初期・中期では 385 人中 55 人 (14.3%)、

妊娠後期では 346 人中 46 人(13.3%)、産後 5 日目では 358 人中 56 人(15.6%)、産後 1 ヶ月後では 362 人中 54 人(14.9%)であった。

どの時期にうつ状態を示しているかは個人によって様々で、すなわち、いずれか一時期だけ一過性にうつ状態を示した人もいれば、逆に一貫してうつ状態を示した人もおり、一貫した傾向は見られなかった。4 期の EPDS の結果に基づいて、16 グループに分けた。(表 4)更に、産後 5 日目はマタニティー・ブルーズによって、EPDS 得点が高くなってしまっている可能性があるため、マタニティー・ブルーズの女性を排除するために、産後 5 日目を省いた 3 期、すなわち妊娠初期・中期、妊娠後期および、産後 1 ヶ月後のみの結果をもとに、4 つのグループに分類した。いずれの時期もうつ状態を呈さなかった女性は、“Non-depressive 群”は、314 人中 228 人(72.6%)で、妊娠期のいずれかの時期にのみうつ状態を呈した女性、“妊娠期一過性 depressive 群”は 40 名(12.7%)、妊娠期のいずれかもしくは、妊娠期に一貫してうつ状態を呈し、且つ産後 1 ヶ月後もうつ状態が確認できた女性 “Continuous depressive 群”は 21(6.7%)であった。そして、産後 1

ヶ月後にのみうつ状態を呈した女性 “産後 depressive 群”は、25 人(8.0%)であった。

#### D. 考察と結論

以上の結果から、マタニティーブルーズの検討において、産後翌日から 5 日目までのフォローアップの結果、8-15%の女性に見られた。そして、産後 1 日目の有病率が一番高く、日にちの経過とともにその率は減少していた。産後 5 日間の内でいずれか 1 日でも 8 点以上、すなわちカットオフポイントを超え、うつ症状を示した女性は、5 日間とも完全に回答した 323 人中 113 人(35.0%)であった。この結果は、日本における既存の研究結果より、高い割合を示しており、むしろ、欧米での報告に近いものであった。それは、以下の原因が考えられ得る。まず、サンプリングバイアスの問題である。既存の研究との対象者の年齢、社会的な背景状況などのひかくけんとうが今後必要である。

EPDS による、縦断的な調査結果から、妊娠期から産後に渡って、いずれかの時期にうつ状態を呈している人は、産後 5 日目のみ一過性でうつ状態を呈する女性を含めなければ、実に 26.8%の女性がうつ的な気分を経験している

ことが示された。しかも、妊娠期の精神状態に関しては、妊娠期一過性 depressive 群 と Continuous depressive 群を合わせると 18.8. %にうつ状態が見られ、妊娠期は精神的に安定していると言う見解は今回得られたデータからは否定される。むしろ、産後にうつ的な気分を経験していた数よりも多くの女性がうつ状態に陥っているという結果が得られた。こうしたことから、妊産婦のメンタルヘルスを検討する際は、妊娠期から産後にいたる長期的にフォローする必要がある。

更に、既存の研究では、我々の Continuous depressive 群と、産後 depressive 群とを区別しておらず、両方を合わせて産後うつ病と捉えていた。しかし、両者は発症時期が違っており、区別して考えた方が良い。

Continuous depressive 群については、産褥期に特有のうつ状態というよりも、もともとうつ的であった、すなわち非妊娠時から既にうつ的であった女性が含まれている可能性もある。そうしたケースは妊娠、出産といったイベントとの関連に関しては不確実である。妊産婦うつ病の中でも、複数のサブタイプがあり、その病態も違いがある可能性がある。従って、それらの

サブタイプを区別して検討することが、必要と考えられる。

## E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## F. 研究成果発表

### 1. 論文発表

Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK: Genome-Wide Association for Methamphetamine Dependence, Convergent Results From 2 Samples. Arch Gen Psychiatry 65(3): 345-355, (4):226-230, 2007

Yoshida K, Higuchi H, Ozaki N: Successful treatment of severe antidepressant-induced nausea with a combination of milnacipran and olanzapine. Pharmacopsychiatry 40 (2):84-5, 2007

Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T: Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. Neurosci Lett 414 (3):209-12, 2007

Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H: Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for

identification of multilocus interactions. J Biosci Bioeng 103 (4):303-10, 2007

Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T, Furukawa TA: The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. Psychiatry Res 153 (1):61-7, 2007

## 2. 学会発表

尾崎紀夫: 精神障害に関与する遺伝因と環境因をどの様に患者・家族に伝えるべきか: 精神科臨床における遺伝カ

ウンセリング. 第103回精神神経学会教育講演, 2007

尾崎紀夫: 現在の精神医学診断体系におけるうつ病の位置づけ: 今一度、うつ病とは何かを考える. 第14回日本産業精神保健学会: 特別講演, 2007

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### (1) 特許取得

なし

### (2) 実用新案

なし

### (3) その他

なし