

200803005A

厚生労働科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

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・心理・社会的統合研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 脇 成 人

平成21年(2009年)3月

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

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・心理・社会的統合研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 脇 成 人

平成 21 年 (2009 年) 3 月

## 目 次

I. 総括研究報告	
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・心理・社会的統合研究	1
山脇 成人	
II. 分担研究報告	
1. 難治性うつ病の生物・心理・社会的要因に関する前方視研究および 診断・治療に関するエキスパートコンセンサスガイドライン作成	30
山脇 成人	
(資料) 難治性うつ病の診断と治療についてのエキスパート調査に関する資料	
2. 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	49
森信 繁	
3. 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	52
岡本 泰昌	
4. MRI による脳器質要因の評価	55
稲垣 正俊	
5. 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	59
竹林 実	
6. 難治性うつ病に対する少量の risperidone 付加は sertraline および desmethylsertraline の血中濃度に影響を与えずに抑うつ症状を改善する	64
吉村 玲児	
7. 老年期うつ病の病態と治療に関する研究	67
小澤 寛樹	
8. 難治性の単極性うつ病と双極性うつ病の症状・臨床背景比較 —長期観察で診断が確定し得た症例での検討—	70
久住 一郎	
9. 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究	73
寺尾 岳	
10. 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研究: 近赤外線スペクトロスコピーを用いた検討	77
三村 将	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	79
IV. 研究成果の刊行物・別刷	81

# I. 総括研究報告

総括研究報告書

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・心理・社会的統合研究

研究代表者 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** 多施設共同研究として、未服薬うつ病を対象に、難治化因子と想定される心理社会的要因、生物学的マーカー測定、海馬の構造・機能の脳画像解析を実施し、標準的薬物治療への反応性を前方視的に評価して、難治化に関連する因子を特定した。また、すでに難治化したうつ病を対象に、難治化した要因を抽出するための後方視的研究も行った。さらに、難治性うつ病の診断と治療に関するエキスパートコンセンサスガイドラインの作成も試みた。難治性うつ病の病態や新規治療法の開発に関する分担研究も行った。

前方視研究では、未服薬うつ病 80 症例が登録され、第一段階治療により 42 例が寛解（寛解率 53%）、11 例が脱落、27 例が非寛解で第二段階治療に進んだ。第二段階治療により 11 例が寛解（寛解率 41%）、11 例脱落、11 例が非寛解で、2 種類の異なる抗うつ薬に反応しない難治化率は 14%であった。群間比較、相関解析の結果、血清コルチゾール値、幼少期トラウマ検査（ETI）、性格検査（NEO-FFI）の神経症傾向、外向性などがうつ病の難治化の予測指標となることが示唆された。後方視研究では、異なった 2 剤以上の抗うつ薬治療に反応しなかった難治性うつ病症例を対象に、難治化の要因について解析した。その結果、ETI、NEO-FFI（神経症傾向・外向性・開放性）、生涯エピソード数、自殺企図の存在がうつ病難治化の予測指標となることが示唆された。さらに、国内のうつ病のエキスパート 86 名の調査による難治性うつ病の診断と治療に関するエキスパートコンセンサスガイドラインを作成した。

分担研究では、1) 第一度親族の躁病の家族歴、若年発症、精神病症状を呈する難治性うつ病では双極性障害への移行が高い。2) 海馬と左背外側前頭前野の活動低下が治療反応性を相関していた。3) NIRS 所見で hypofrontality を示すうつ病は治療反応性が不良であった。4) 難治性うつ病に対する sertraline と resperidone の併用療法の有効率は 50%であり、血漿 BDNF 濃度増加と関係していた。5) 血中シグマ-1 受容体濃度が生物学的マーカーとなり得る可能性が示唆された。6) 水道水中リチウム濃度と自殺率の疫学調査から微量なりチウムであっても自殺予防効果がある可能性が示唆された。7) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）がうつ病のリスクを高める、などの事実が得られている。

#### 研究分担者

森信 繁	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授
岡本泰昌	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・講師
稲垣正俊	国立精神・神経センター精神保健研究所・室長
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
吉村玲児	産業医科大学精神医学教室・准教授
小澤寛樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
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・准教授
寺尾 岳	大分大学医学部脳・神経機能統御講座精神神経医学・教授
三村 将	昭和大学医学部精神医学教室・准教授

## A. 研究目的

### A-1. 難治性うつ病の生物・心理・社会的要因に関する前方視研究および診断・治療に関するエキスパートコンセンサスガイドライン作成

米国のDSM診断や治療アルゴリズムの導入はわが国の精神医療に功罪をもたらしてきた。うつ病の診断基準は大うつ病エピソードという症状論のみとなり、診断は簡便になった反面、従来の内因・外因・心因という病因・病態論が後退して軽薄化し、治療についても病態を十分に考慮したものではなくなっている。SSRI, SNRIなどの新世代抗うつ薬によっても改善しない難治性うつ病が相当数存在しており、その背景として病態を考慮した適切な診断や治療が行われていないことがあげられる。

研究1では、未服薬うつ病患者を対象に、治療開始前に心理社会的要因の評価、生物学的マーカー測定を実施し、標準的な治療アルゴリズムによる薬物治療終了後に治療反応性の評価を行い、薬物治療抵抗性および難治化に密接に関連する因子を特定する。

研究2では、これまで難治性うつ病を対象とした臨床試験はほとんど行われておらず、難治性うつ病の診断や治療に際して十分な答えや明解な答えが得られないことから、多くの重大な臨床的問題に答えるため、本邦のうつ病のエキスパートの意見を対象とした調査を行い、エキスパートコンセンサスを集約し、ガイドラインを作成する。

### A-2. 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

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。特に近年の抗うつ薬治療に対するうつ病難治化の状況からみて、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と思われる。

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。

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。本年度はBDNF遺伝子プロモーターのexon 1上流のコア領域のメチル化解析を未治療うつ病患者を対象に行い、抗うつ薬治療反応性をメチル化状態が予測できるかの解析を行った。

### A-3. 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

うつ病における機能的・解剖学的変化として、認知・実行系に参与する背外側前頭前野の血流低下や海馬体積の減少が報告されている。それらの結果からMaletic et al. (2007)は前頭前野の高次認知機能の障害により、大脳辺縁系がストレス中枢である視床下部を刺激し続けるため、ストレス適応障害となるといううつ病の前頭前野-辺縁系の結合性低下モデルを提唱している。特に、海馬は視床下部-下垂体-副腎皮質系の抑制性の上位中枢であること、神経可塑的变化を起しやすいためことが知られており、代謝的なストレスに見

舞われやすいため、うつ病の機能局在の一つと考えられ、海馬機能の測定は、発症や治療反応のバイオリジカルマーカーとなることが考えられる。

海馬の機能に関しては、これまで記憶や学習に参与していることは広く知られているが、機能画像研究手法を用いてうつ病における海馬活動を報告したものはほとんどない。そこで、本研究では、海馬機能をより強固に検出し、評価するために複数の刺激の連合を覚えさせるエピソード記憶課題を作成し、健常成人を対象として基礎的検討を行った。これらの結果を踏まえ、本年度は難治性うつ病の客観的診断法の確立に向けて、この課題を用いてうつ病における海馬機能と治療反応性の関連を検討した。

### A-4. MRIによる脳器質要因の評価

ストレス社会においてうつ病が社会的に大き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ている。患者の心理的負担のみでなく、心筋梗塞、脳卒中の発症やこれら疾患の治療反応性や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の一つであるMagnetic resonance imaging (MRI)は、従来困難であったヒトでの脳神経ネットワークについての研究を可能とした。病態の解明が困難であった精神疾患の、脳神経ネットワークについての知見の集積が急速に進み、病態をもとにした新たな治療法開発が可能となりつつある。

このMRIを用いた研究から、大うつ

病患者の海馬、前頭前野の一部の構造(体積)が健常者と比較して異なる(小さい)と報告されている。また、扁桃体が情動を司る中枢であり、機能画像を用いた研究により大うつ病患者で機能異常が認められており、大うつ病患者の扁桃体体積についての検討も幾つか行われている。海馬体積は、うつ病罹病期間や未治療期間が長いほど小さいという結果も示されており、大うつ病や長期のストレスの結果小さくなったと推測されている。しかし、逆に海馬がストレス応答の中枢機能を有することから、大うつ病の経過に影響する可能性も推測されている。そこで、本研究では海馬体積、扁桃体体積が大うつ病の治療反応性を予測すると仮説を立て、検証を行った。また、海馬体積、扁桃体体積だけでなく、他の脳部位全てについて部分脳体積が大うつ病の治療反応性を予測するか否かについて探索的な検討を行った。治療反応性を予測する要因が得られることにより、最適な治療を各患者に行うことが可能となるだけでなく、更に詳細な病態解明、ひいては新規治療法開発にもつながる重要な知見が得られる。

#### A-5. 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

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、前年度までに、ヒト血中シグマ-1受容体蛋白のウエスタン法による定量化に成功し、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ことを見出した。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。それらの結果から、シグマ-1受容体蛋白に親和性の高いステロイドホルモン(シグマ-1受容体関連ステロイドホルモン:プロゲステロン、テストステロン)が、シグマ-1受容体の発現に影響を及ぼしていないかどうか、さらに患者群と健常者群とでシグマ-1受容体関連ステロイドホルモン濃度に関して比較検討を行った。

#### A-6. 難治性うつ病に対する少量のrisperidone付加はsertralineおよびdesmethylsertralineの血中濃度に影響を与えずに抑うつ症状を改善する

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(DA)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)。さらに、うつ病の難治化にはサイトカインである interleukin-6(IL-6)が関与していることも報告した(Yoshimura et al, in submission)。今回の研究では、精神病性の特徴を伴わない難治性うつ病(非精神病性難治性うつ病)に対する sertraline と少量の risperidone の併用療法の有効性の検討を行なった。

#### A-7. 老年期うつ病の病態と治療に関する研究

うつ病の生涯罹患率は10~20%にのぼり、また一方でその難治化が問題視されている。うつ病の慢性化の要因の一つとして、加齢と身体症状が挙げられ、これらの要因が重なりやすく、難治化が予想されているのが老年期のうつ病である。老年期は、加齢に伴う身体疾患の合併が多く見られ、「高血圧」「脳血管性障害」などの慢性失態疾患を抱える割合が高く、またこれらの疾患がうつ病を併発しやすいことにはすでに知られている。こうした状況から、今後の高齢化社会によるうつ病のさらなる増加が予測されており、慢性化するうつ病を予防するため、老年期の慢性疾患患者におけるうつ病の予防を意識した早期介入が重要課題とされている。そこで、高血圧や脳血管性障害などに並び、老年期に多く見られる慢性疾患でありながら、日本ではまだあまり注目されていない慢性閉塞性肺疾患(以下 COPD)に注目した。COPDを有する高齢者は、慢性的酸素不足により倦怠感・気分の易変性・日常生活動作の制限による社会的引きこもり・不安・抑うつ気分が誘発されやすい。近年、欧米での COPD 患者におけるうつ病の有病率の高さが示唆され、26~74%にうつ傾向が認められ、COPDに罹患していることにより、2.2倍抑うつ傾向になりやすいとも言われている<sup>5</sup>。しかし、わが国においては、この COPD という疾患自体の認知度が低く、COPD 患者におけるうつ病の研究はまだ少ない。COPD

は高齢者に多く、今後急増が予測される慢性疾患であり、うつ状態を呈しやすく、うつ病へと移行すると慢性化・難治化へと発展する可能性が高い。

そこで本研究では、すでに COPD と診断され、外来通院・入院中の患者における、うつ病発症リスクを検討したい。

#### A-8. 難治性の単極性うつ病と双極性うつ病の症状・臨床背景比較

##### 一長期観察で診断が確定し得た症例での検討一

1995年に調査した難治性うつ病患者(井上他 1996)を長期経過観察し、難治性単極性うつ病の約1/4が双極性であることを我々は報告した(Inoue et al, 2006)。早期に双極性障害を疑い、診断することは、早期の気分安定薬導入や治療の工夫につながり、難治性うつ病の改善率の向上につながると思われる。本研究では1995年に調査した難治性うつ病を、長期観察による最終診断に基づき単極性群と双極性群にわけて、1995年調査時のうつ病エピソード(index episode)の症状、臨床背景について両群で比較し、index episodeの段階で両者が鑑別可能であったかどうかを検討した。

#### A-9. 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究

研究1 抗うつ薬抵抗性のうつ病患者に対する電気けいれん療法に伴う病態変化の検討

抗うつ薬抵抗性のうつ病患者に対して、その病態生理を探るために、中枢セロトニン神経機能の推定、アクチグラムによる睡眠覚醒リズムの評価、脳由来神経栄養因子(Brain-derived neurotrophic factor; 以下、BDNFと略す)の測定を行ない、さらに電気けいれん療法施行後にこれらの要因がどのように変化するかを検討することが目的である。

研究2 うつ病に対する抗うつ薬とピンドロール併用療法に関するメタ解析

抗うつ薬抵抗性うつ病に対する増強療法にはリチウムをはじめとする種々

の薬物が用いられている。さて、抗うつ薬に抵抗性となる要因のひとつとして、セロトニン自己受容体の関与が想定されており、この受容体を遮断することで抗うつ効果を促進できるという可能性が指摘されている(Artigas et al, 1994)。そこで、私どもはうつ病に対するピンドロール(注:  $\beta$ 遮断薬でセロトニン自己受容体 5-HT<sub>1A</sub>拮抗作用を併せ持つ)併用療法に関するメタ解析を行うことを目的とした。

### 研究3 大分県における水道水中リチウム濃度と自殺率の相関の検討

最近ではリチウムが自殺予防に役立つというメタ解析の結果(Cipriani et al, 2005)が出されているが、これらはいわゆる治療濃度で維持した気分障害患者に自殺が少ないというデータである。水道水中リチウム濃度と自殺率に負の相関があることを見出したのは私どもの知る限りでは、TexasのSchrauzer(1990)のみである。しかしながら、その論文をよく読むと、水道水中リチウム濃度を恣意的に3段階に区切っており、意図的に有意差を捻出した可能性が否定できない。そこで、水道水中リチウム濃度を連続量として扱うことにより上記の恣意性を排除した上で、自殺率との相関を検討することを研究の目的とした。

### A-10. 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研究:近赤外線分光鏡を用いた検討

研究3においても示されたように、NIRSを用いてうつ病のhypofrontalityを見出す報告は近年さかんに報告されてきている。しかし、うつ病の治療反応性とNIRS所見との関連についての報告は少なく、その他の神経機能画像研究においても、画像所見からのうつ病の治療反応性予測と難治化予測の客観的診断法はいまだ確立されているとは言えない状況である。

本研究では、未治療の大うつ病患者の治療開始時にNIRSによるoxy-Hb測定を行い、うつ病に対する薬物療法の

治療反応性と治療前のNIRS所見との関連性について検討した。

## B. 研究方法

### B-1. 難治性うつ病の生物・心理・社会的要因に関する前方視研究および診断・治療に関するエキスパートコンセンサスガイドライン作成

<研究1:多施設共同前方視研究>

#### 1) 研究デザイン

本研究参加施設による多施設共同研究である。平成19年2月-平成20年10月までの期間に参加施設を受診した下記の基準を満足したうつ病を対象とし、前方視的調査を依頼した。

#### 2) 対象

MINIを用い大うつ病性障害単一エピソードもしくは大うつ病性障害反復性を満たす、未治療もしくは不十分な量と期間の1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、今回のエピソード発症から3カ月以内、前回のエピソード寛解から6ヶ月以上寛解を維持(回復)している、登録時評価のハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD-17)が「18」以上、登録時評価のHAM-D「抑うつ気分」のスコアが「2」以上、同意取得時の年齢が20歳以上65歳未満、本人の文章による同意が得られたものを対象とした。また、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、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、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)と診断されている、不安障害のために観察開始前6ヶ月以内に治療をした、もしくは、パーソナリティ障害を併存する、試験開始時3ヶ月以内に電気けいれん療法を受けた、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、重要な臨床検査異常(血液学的検査、生化学的検査)がある、妊婦、授乳期間中、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、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る、脳に器質的な疾患を有する、自殺傾向が著しい(HAM-D「自殺」のスコアが「4」の患者)、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既往がある、その他、試験担当医師が本試験に不適切と判断した患者は除外した。

### 3) 用量、用法及び投与期間

第一段階治療は、TCA/non-TCA/SSRI/SNRIのうちいずれか1剤を十分量、十分期間投与する。十分量は本邦で認可されている忍容できる最大量を目標とし、十分期間は最低4~6週間投与し、最長期間を12週間とする。治療法の切り替えは、最初の抗うつ薬を投与し4週間投与した時点で、無効例は切り替えが可能である。4週間投与した時点でやや有効例については6週間まで投与し、やや有効にとどまるものは切り替えが可能である。患者の治療反応性の経過によっては切り換えを見送ることも可能である。6週間投与後、非寛解例については、最長12週間までの間に切り替えもしくは試験の打ち切りの臨床的判断を行う。第二段階治療は、第一選択治療で使用していないTCA/non-TCA/SSRI/SNRIのうちいずれか1剤を十分量、十分期間投与する。その場合に、第一選択治療で行っていない系統の薬物に変更することが望ましい。2種類目の抗うつ薬を投与し4週間投与した時点で、無効例は治療法の変更が可能である。4週間投与した時点でやや有効例については6週間まで投与し、やや有効にとどまるものも治療の変更が可能である。患者の治療反応性の経過によっては治療の変更を見送ることも可能である。6週間投与後、非寛解例については、最長12週間までの間に切り替えもしくは判断を行う。併用可能薬・療法とし

て、一般的な日常診療行為として行われる支持的精神療法は許容される。抗うつ薬以外の睡眠薬、抗不安薬、合併疾患や副作用に対する治療薬剤、不眠を標的とした抗うつ薬、不眠、精神病症状を標的とした抗精神病薬は併用可能とした。抗うつ効果の直接的な増強を意図した治療(いわゆる増強療法)は使用不可とした。

### 4) 有効性評価およびその評価時期

治療効果の判定基準は、HAMD-17評価点で、50%以上の改善を「有効」、49-25%の改善を「やや有効」、25%未満を「無効」とする。HAMD-17評価点で7点以下を「寛解」とする。HAMD-17の評価は、それぞれの治療開始時の総点を基準とする。すなわち、切り替えを行った場合にはその時の得点を基準とし、第二選択治療を評価する。有効性の評価は、第一選択治療時には寛解時、切り替え時、打ち切り時におこない、第二選択治療時には寛解時、打ち切り時におこなう。

### 5) 調査項目

医師による評価として、HRSD-17、臨床的全般印象改善度(Clinical Global Impression: CGI)、機能の全体的評定(Global Assessment of Functioning: GAF)、処方内容について調査した。被験者による評価としては、幼少期トラウマ体験(Early traumatic inventory: ETI)(表1)、社会認知機能(Thematic apperception test: TAT)、性格(NEO-five factor inventory; NEO-FFI)の3種類の心理検査を、治療早期の任意の時期に測定した。生物学的要因の評価として、血液生物学的マーカー測定(白血球由来BDNF mRNAレベル、白血球由来GDNF mRNAレベル、血清コルチゾール濃度)、頭部MRI検査を用いて潜在性脳梗塞の有無について評価した。安全性に関しては、副作用、有害事象出現時にチェックリストを用いて評価する。

### 6) 解析

調査項目について、基本的統計量を算出し、一部のデータは群間比較を行った。また、pearsonの相関解析を用い

てそれぞれの要因の関連性について検討した。

### 7) 倫理的配慮

本研究の実施に際しては、研究代表者の所属する広島大学倫理委員会ならびに各分担研究者が所属する機関の倫理委員会で承認されたプロトコールに従って行った。

<研究 2; エキスパートコンセンサスガイドライン>

#### 1) エキスパートコンセンサスガイドラインの作成方法

難治性うつ病の診断・治療で重要であると思われる問題、実証的なデータで取り上げられていなかったり、明確な答が出されていない重要な臨床的問題に焦点をあて、文献の調査に基づいて設問内容の骨子を作成した。選択肢として本邦で実施可能なものをすべて抽出した。258の選択肢を含む34の質問事項を記載した質問票を作成した。難治性うつ病の診断および初期評価、難治性うつ病のための急性期治療ストラテジー、難治性うつ病のための継続・維持治療のためのストラテジーなどの問題について質問した。

#### 2) 評価尺度

調査票の232の選択肢については、エキスパートコンセンサス用調査形式に多少修正を加えた9ポイント評価尺度を用いて、適切性を評価するよう評価者に依頼した。残りの26の選択肢については、答を記入する(平均用量など)か、好ましい回答にチェックを入れるようエキスパートに依頼した。評価を行う際には個人的な経験とエビデンスの両方を考慮し、費用を考慮に入れないように教示した。

#### 3) エキスパート調査参加者の構成

国内の臨床的・学術的評判(たとえば、うつ病関連の研究助成金を受けた研究者、重要な出版物の著者、うつ病学会の評議員、日本臨床精神薬理学会指導医など)に基づいて、うつ病の治療に関して指導的立場にある国内のエキスパート131名を抽出し、調査票を送付した。その内、86名から回答を受け取った(回収率66%)。回答したエキ

スパートの年齢は40才代が約半数を占め、続いて50才代が多かった。約7割の回答者が大学病院に勤務し、続いて総合病院に勤務するものが多かった。回答したエキスパートは、平均して月に約50名のうつ病患者を診療し、約10名の難治性うつ病患者の診療を行っている。

#### 4) 評価尺度で得点をつけた選択肢のデータ解析

選択肢ごとに、適切性の3つの範囲(1-3、4-6、7-9)に対する得点の分布について $\chi^2$ 検定( $P < 0.05$ )を行い、分布が偶然に起こったものでないことを確認してコンセンサスの有無を判断した。次に平均値と95%信頼区間(CI)を算出した。一次、二次または三次選択への分類はCIが最も狭い分類範囲に基づいて行い、得点の下限が6.5以上の選択肢を一次選択に、3.5以上を二次選択に分類した。一次選択の範囲内で、エキスパートの50%以上が9をつけた選択肢を「最善の選択」に分類した。

#### 5) 調査結果の表示

一次選択治療(CIの下限が6.5以上)

この調査に対するエキスパートの回答を統計的に集計した結果、最も得点が高かった治療法である。ある状況の初期治療としてエキスパートが通常適切であると考えられる治療法である。最善の治療とある場合には、とりわけ強力な一次推奨治療(少なくともエキスパートの半数が「9点」をつけた治療法)である。複数の一次推奨治療の中から1つを選択する場合、もしくは、ある一次選択治療を行うかどうか決定する際には、過去の治療に対する反応、副作用、一般的な医学的問題、および患者の希望など、患者の臨床状況を包括的に考慮すべきである。

二次選択治療(CIの下限が3.5以上)

一次選択治療に耐えられない患者や反応しない患者に対して妥当な選択である。ある患者にとって一次選択治療が不適切であると考えられる場合(たとえば、過去の治療に対する反応が不十分、投与方法が不便、重篤な副作用の

危険性、医学的禁忌、薬物相互作用の可能性)には、代わりに二次選択治療を初期治療として選択することになる。いくつかの質問では、エキスパートの間で一次選択治療としてのコンセンサスが得られなかったために二次選択治療にランク付けされたものもある。一次選択の推奨治療がない場合には、最高得点の二次選択を「好ましい」治療として選択しており、ガイドラインにはそれとわかるように明示している。三次選択治療 (CI 全体が 3.5 未満)

通常不適切であるか、もしくは好ましい代替治療が奏効しなかった場合にのみ行うものである。コンセンサスなし

調査の各項目について  $\chi^2$  検定を行い、エキスパートの回答が 3 つの分類にランダムに広がって分布しているかどうか確認した。こうした分布はコンセンサスが得られていないことを示しており、そのような項目については、調査結果に表示した。

#### 6) 治療法間の統計的な差

有意差検定を行わなかったが、CI が重複しているかどうかによって視覚的に有意差を確認することができる (CI 重複は t 検定で選択肢間に有意差がないことを示す)。CI と CI 間の間隔が広ければ広いほど、p 値は小さくなる (すなわち、有意差が大きくなる)。いくつかの質問では、顕著な有意差がみられるが、統計的に有意でない場合も多い。また、最低の得点で一次選択とされた選択肢と最高の得点で二次選択とされた選択肢との間に統計的な有意差がない場合もみられる。

### B-2. 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

末梢血白血球由来の BDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析

未治療うつ病患者 36 名を対象に、末梢血由来の DNA を用いて BDNF 遺伝子 exon 1 プロモーター上のコア領域にある CpG のメチル化の解析を、MassARRAY システム (SEQUENOM 社) にて行った。

方法について簡単に記載すると、以下ようになる。Bisulfite 反応は、Methylamp coupled DNA isolation and modification kit (Epigentek 社) を用いて行った。具体的には、血液サンプルを DNA digestion powder and buffer に混和して DNA 消化を行った後に、カラム遠心操作にて DNA 抽出を行った。この 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。

Bisulfite 反応後の DNA をサンプルに T7 プロモータータグ導入をターゲット領域特有のプライマーを用いて PCR にて増幅する過程で行い、その後 T7 ポリメラーゼによる cRNA への *in vivo* 転写を行った。次に RNase による切断を行い、MALDI-TOFMS 解析による非メチル化およびメチル化シトシンを示すシグナルパターンを解析した。

PCR のプライマー設計は、UCSC の Genome Browser によりヒト BDNF 遺伝子 exon 1 の上流であるコア領域の 81 個の CpG を含む合計 84 個を対象に、EpiDESEINNER で行った。

(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。

### B-3. 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

2 つの単語の組み合わせを覚えるエピソード記憶に関する連合記憶課題

(図 1) を用いて、うつ病患者 11 例 (男性 7 名、女性 4 名、平均年齢  $39.8 \pm 9.7$  才) とその健常対照者 11 例 (男性 7 名、女性 4 名、平均年齢  $39.5 \pm 10.2$  才) を対象に実験を行った。両群間に推定 IQ・教育年数・利き手に有意な差はな

かった(表1)。うつ病患者における連合記憶課題遂行時の脳活動測定は治療開始時点でfMRIを用いて行った。すべてのうつ病患者に対して標準的な治療アルゴリズムに準じた治療を行った。うつ病の評価には、ハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton's Rating Scale for Depression: HAMD)を用いた。HAMDは治療開始前(Time0)とその6週間後(Time1)に測定した。Time0のHAMD得点を共変量として、Time1/Time0のHAMD得点の変化率と連合記憶課題における脳活動との相関を全脳において検討した。またPsychophysiological interaction解析を用いて海馬と前頭前野との結合性を評価した。各個人の各条件の平均>統制条件のコントラストにおける左海馬内のピークを求め、その座標を中心とする6mm球をSeed regionとし、そのeigenvariate時系列データを抽出した。その結合性をうつ病患者と健常対照者において比較し、うつ病に対する標準的薬物治療の効果との関連を検討した。(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。

#### B-4. MRIによる脳器質要因の評価

広島大学医学部付属病院を受診し、M.I.N.I.構造化診断面接により大うつ病と診断された患者を対象とした。精神科薬物療法研究会の大うつ病治療アルゴリズムによる薬物療法を実施し、その治療反応性を評価した。ハミルトンうつ病尺度HAMDを治療実施前(pre)、治療後4-6週(time1)の時点で実施した。治療反応率を「1-(time1 HAMD得点)/(pre HAMD得点)」と操作的に定義した。背景要因、医学的要因は面接および診療録から調査した。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、マニュアルトレース法による海馬体積及び扁桃体体積の測定と、Statistical Parametric Mapping (SPM) 5ソフトウェアを用いたVoxel-Based Morphometry (VBM)法による脳全体の部分脳体積との関連についての探索的解析を行った。マニュアルトレース法による解析では、Windows OS上でAnalyze PCソフトウェアを用いて、ペンタブレット上のトレーシングにより行った。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化された状態で測定を行った。異なる二者が測定を行い、その平均値を値として使用した。全灰白質、白質、脳脊髄液腔体積はLinux fedora7 OS上でMatlabR2007aソフトウェア及びSPM5ソフトウェアを使用し、Christian GaserによるVBM5.1 toolboxモジュールを使用して計測した。

大うつ病患者とは別に、参照対照として年齢・性別をマッチさせた健常者の調査を行った。

解析は、うつ病の治療反応性を海馬・扁桃体体積が予測するか否かをそれぞれの部位について、年齢、性、アルコール消費指数および頭蓋内体積に対する関心領域脳体積比を変数として投入した回帰分析モデルを用いて部分相関係数を算出した。参照としてうつ病群と参照対照健常者との間の各脳部分体積の差を1検定により検討した。また、VBM法を用いて年齢、性、アルコール消費指数、頭蓋内体積を共変量とし、治療反応率との関連をregressionモデルに投入し探索的に検討した。関心領域内は $p < 0.001$  uncorrectedを有意と定義した。

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学医学部倫理審査委員会にて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に説明後、同意を得て行った。また、また、臨床研究の指針等、必要な法令等を遵守し行った。

## B-5. 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

### (1) 対象

呉医療センター倫理委員会での承認をうけ、文書によるインフォームドコンセントを得た、気分障害(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)および健康人56名を対象とした。

### (2) 患者背景

患者および健康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才であり健康者群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。

血中のプロゲステロンとテストステロンについてはEIA kit (Cayman Chemical Company, USA)を用いてプロトコルに従って測定した。

統計学的解析として、2群間の検定には、*t*検定を、相関の検定にはピアソンの相関解析を用いて $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

## B-6. 難治性うつ病に対する少量のrisperidone付加はsertralineおよびdesmethylsertralineの血中濃度に影響を与えずに抑うつ症状を改善する

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10例である(性別M/F: 4/6, 年齢 $54 \pm 10$  yr)。全例がDSM-IV-TRの大うつ病性障害の診断基準を満たしており、2種類以上の抗うつ薬に十分な反応を示さなかった(難治性うつ病)。また10例とも精神病性の特徴を伴わなかった(非精神病性難治性うつ病)。これらの症例に対してsertralineが少なくとも8週間先行投与され、ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)が15点以上であるか50%未満の改善率しか示さなかった症例に対してrisperidoneの追加投与が行われた。精神症状の評価にはHAM-Dを、錐体外路症状の評価にはSimpson and Angus 尺度(SAS)を用いた。そしてrisperidone追加4週間後のHAM-D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。また、risperidone投与直前と投与4週間後に採血を行い血漿BDNF濃度をsandwich ELISA法、sertralineとその代謝産物のdesmethylsertralineの血中濃度をHPLC-UV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。エントリーした10例全例が本プロトコルでの研究を完了でき脱落率は0%であった。

## B-7. 老年期うつ病の病態と治療に関する研究

長崎県内のY病院・T病院・N病院・Nクリニック、福岡県内のK病院、東京都内のK病院、沖縄県内のO病院に外来通院・入院中のCOPD患者41名を対象に、以下の評価項目を実施した。対象者の平均年齢は74.4歳(57~93歳)、男性37名、女性4名であった。また、認知症などの理解力が低下した者は除外した。

### <評価項目>

- ①Body Mass Index (以下BMI)
- ②Medical Research Council dyspnea scale (以下MRCの息切れスケール)
- ③肺機能検査  
日本呼吸器学会の方法<sup>5)</sup>に従い、肺活量(VC)、%肺活量(%VC)、努力性肺

活量(FVC)、%努力性肺活量(%FVC)、1秒量(FEV1.0)、%1秒量(%FEV1.0)、1秒率(FEV1.0%)を測定した。

④ GOLD(Global Initiatives for Chronic obstructive Lung Disease)の重症度分類<sup>4)</sup>肺機能検査の結果から GOLDの重症度分類に基づき、軽症～中等症(FEV1.0が予測FEV1.0の50%以上)、重症(FEV1.0が予測FEV1.0の30～50%)、最重症(FEV1.0が予測FEV1.0の30%未満)の3群に区分した。

⑤精神心理評価(抑うつの評価)  
CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)<sup>3)</sup>の日本語版を使用した。CES-Dは20項目の質問から構成され、それぞれ4段階評価で合計60点のうち、16点以上を抑うつありと判定する。

⑥QOL評価  
呼吸器疾患特異的なQOL評価法であるSt. George's Respiratory Questionnaire(以下SGRQ)<sup>6)</sup>の日本語版を使用し評価した。

(倫理面の配慮)

医師の診断にて全身状態が安定したと判断された者で、事前に研究目的と内容を事前に十分に説明した上で、患者自身による自由意志に基づいて、本研究の参加に同意が得られた個人に対してのみアンケートにご協力頂いた。また途中であっても、いつでも自由に中断を申し出ても良い旨も伝えた。

#### B-8. 難治性の単極性うつ病と双極性うつ病の症状・臨床背景比較 —長期観察で診断が確定し得た症例での検討—

1995年に北海道大学病院精神科の外来あるいは入院で治療を受けていた難治性うつ病患者(双極性および単極性)のうち、双極性を十分に確認するために発症から7年以上の経過を確認できた症例を調査対象とし、診療録から1995年に調査時のうつ病エピソード(index episode)の臨床症状、臨床背景について比較した。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

用したにもかかわらず、十分に改善しないうつ病」とした。本研究は診療録をもとにした後方視的調査であり、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。

#### B-9. 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究

研究1 抗うつ薬抵抗性のうつ病患者に対する電気けいれん療法に伴う病態変化の検討

中枢セロトニン神経機能を推定するための負荷試験に関しては、既に私どもはパロキセチンを負荷薬とする負荷試験を確立している(Kojima et al, 2003; Iwakawa et al, 2004; Soya et al, 2006)ので、電気けいれん療法の前後でこの負荷試験を行った。BDNFの測定も電気けいれん療法の前後で行った。睡眠覚醒リズムの評価のために、アクチグラムを電気けいれん療法の前に施行した。

研究2 うつ病に対する抗うつ薬とピンドロール併用療法に関するメタ解析

抗うつ薬へ併用薬としてピンドロールもしくはプラセボを無作為に割付け、二重盲検下で評価した11のRCTを系統的レビューにより収集し、メタ解析にかけた。

研究3 大分県における水道水中リチウム濃度と自殺率の相関の検討

大分県は平成の大合併により、18市町村に集約された。その合併の仕方が均等でなかったため、最も大きな大分市(人口46万人)から最も小さな姫島村(2400人)まで人口較差は大きい。これら18市町村のリチウム濃度を各地域の浄水場へ水質検査に出かける業者に依頼して採取してもらい、その水道水に含まれるリチウム濃度を測定した。各市町村の自殺率は性や年齢で補正して全国平均を100とした場合の標準化死亡比(Standardized Mortality Ratio: SMR)の2002年から2006年までの5年間の平均値で表した。



## B-10. 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研究：近赤外線スペクトロスコピーを用いた検討

対象は初診時に DSM-IV にて大うつ病性障害と診断された患者 32 名(男性 12 名、平均年齢 48.1±17.8 歳)。初診時の HRS-D 得点は 17.5±4.7 点であった。

抗うつ薬による薬物療法を開始し、治療前及び治療開始後 8 週～12 週の間計 2 回、症状評価を実施した。

初診時、全例に Hitachi ETG-4000 を用いて語流暢課題を遂行中の前頭葉 oxy-Hb 値を測定した。2 回目の HRS-D 得点が 7 点以下となった例を反応良好例とし、2 回目の HRS-D 得点が初回の半分以下にならない例を反応不良例と定義した。

反応良好例と反応不良例について、治療開始前の NIRS 所見の差を各チャンネルにおいて比較した。また、長期経過における診断変更の有無の評価をカルテ調査によって行った。

本研究は昭和大学・医の倫理委員会の承認を受けた。各被験者には本研究の主旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。

## C. 研究結果

### C-1. 難治性うつ病の生物・心理・社会的要因に関する前方視研究および診断・治療に関するエキスパートコンセンサスガイドライン作成

<研究 1；多施設共同前方視研究>

#### 1) 治療転帰

80 例が本研究に登録された。全対象の臨床背景、検査所見を図 1 に示した。第一段階治療により 42 例が寛解に達し(寛解率 53%)、11 例が有害事象・副作用、通院中断、診断変更、病状の悪化などの理由から脱落した。27 例が非寛解であったため、第二段階治療にすすんだ。第二段階治療により 11 例が寛解に達し(寛解率 41%)、11 例が同様の理由により脱落した。11 例が非寛解で難治群と考えられ、難治率は 14%であった。

#### 2) 寛解例と難治例の比較(表 1)

第一段階治療あるいは第二段階治療により寛解した症例(寛解群)と第一段階治療および第二段階治療を行うも寛解しなかった症例(難治群)について群間の比較を行った。難治群では寛解群と比べて治療開始前の血清コルチゾール値が高い傾向にあった。また、治療後の血清コルチゾール値も難治群で有意に高値であった。

#### 3) 治療改善度と相関(図 2)

治療改善度と相関する要因に関しては、GAF 改善度(治療後 GAF-治療前 GAF)と幼少期トラウマ体験および神経症傾向との間に負の相関が認められた。また GAF 改善度と外向性との間に正の相関を認めた。

<研究 2；エキスパートコンセンサスガイドライン>

最後の別記、難治性うつ病の診断と治療についてのエキスパート調査結果およびガイドライン用参考資料を参照。

### C-2. 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

末梢血白血球由来の BDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析

BDNF 遺伝子 exon 1 のプロモーター上の 84 個の CpG のメチル化を解析するため、今回はこの領域を 4 つの部分に PCR の実験条件から分けて解析を行った。このため 3' 側から Amplicon 1, 2, 3, 4 と表示し、各 Amplicon がカバーする領域は Amplicon 1: 383 bp, 23 CpGs; Amplicon 2: 255 bp, 26 CpGs; Amplicon 3: 304 bp, 13 CpGs; Amplicon 4: 385 bp, 22 CpGs となっている。

Amplicon 1 領域での CpG メチル化の解析では、CpG 20-22 でのメチル化が 50%程度の症例が 1 例、30%程度の症例が 5 例みられた。また CpG 23 でのメチル化が 20%以上の症例が、7 例みられた。いずれのメチル化に関しても、難治化との相関はみられなかった。Amplicon 2, 3, 4 領域の CpG メチル化の解析では、これらの領域で唯一メチル化の検出された部分は、Amplicon 2 の CpG 10

のみであり、このメチル化も特に抗うつ薬による治療反応性との間に何らの関連もみられなかった。今回対象としたBDNF遺伝子のexon 1上流のプロモーター領域でのCpGのメチル化は、未治療例・寛解例・難治例に関係なく、低メチル化の状態であった。

### C-3. 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

うつ病患者と健常対照者の比較を行ったところ、右背外側前頭前野、腹側前帯状回、島、視覚野の活動が健常対照者よりうつ病患者において亢進していた。しかし、海馬活動と課題正答率にうつ病患者と健常対照者に有意な差は認められなかった(表1)。

相関解析では、海馬後部付近と左背外側前頭前野においてHAMDの変化と脳活動に相関が認められ( $n=9$ , uncorrected  $p<0.005$ , voxels $>30$ )、これらの領域の活動が高い個人ほど、HAMDはより低下していた(図2)。

海馬をseed RegionとしたPsychophysiological interaction解析において、うつ病患者と健常対照者の比較を行ったところ、左の外側前頭前野との結合性に差異が認められ、この領域と左海馬の結合性は健常対照者よりもうつ病患者で低下していた。さらにうつ病における海馬と他領域の結合性とHAMDの変化の関連を検討したところ、左の外側前頭前野と海馬の結合性はHAMDの変化と負の相関を示した( $n=9$ , uncorrected  $p<0.05$ , voxels $>10$ ) (図3)。

### C-4. MRIによる脳器質要因の評価

表1に対象者背景を記述した。うつ病患者10名、参照対象としての健常対照者10名により解析を行った。治療反応群をHAMD治療反応率が0.5以下と定義した場合、6名(60%)が当てはまった。

表2に各群のマニュアルトレース法による部分脳体積を記述した。左海馬体積比、右海馬体積比とも反応率と関

連を認めなかった(それぞれ、部分相関係数  $r=0.15$ ,  $p=0.66$ ;  $r=0.45$ ,  $p=0.27$ )。左扁桃体体積比も反応率と有意な関連を認めなかった( $r=0.32$ ,  $p=0.34$ )。しかし、右扁桃体体積比は部分相関係数  $r=0.71$ ,  $p=0.006$ と有意な関連を認めた。

参照として行ったうつ病患者と健常者の比較では海馬、扁桃体体積比とも有意な差を群間に認めなかった。

VBM解析では、治療反応性の悪さと右扁桃体、内側前頭前野、尾状核などの部分脳体積が関連した(uncorrected  $p<0.001$ ) (図1、図2参照)。VBM解析においても、参照として実施した健常者とうつ病患者の群間比較で、有意に部分脳体積に差のある部分を認めなかった。

### C-5. 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

(1) ヒト血中シグマー1受容体蛋白の測定

前年度に報告したように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ー1受容体の分子量にほぼ一致していることから、血中のシグマー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、シグマー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) 血中ステロイドホルモン濃度の性差

最初に、患者56名および健常人56名の合計112例の血中プロゲステロンとテストステロンを測定した。図1のようにプロゲステロンは男性、女性とも有意な差がなく、テストステロンは男性に有意に存在した。

(3) 健常者における血中シグマー1受容体とステロイドホルモン濃度との相関

健常者群56名のみを対象として、

同一検体で血中シグマ-1受容体と血中プロゲステロンおよびテストステロン濃度との相関をみたところ、ピアソンの相関解析にて、血中シグマ-1受容体蛋白濃度と2つのステロイドホルモンとの間にそれぞれ有意な正の相関を認めた(図2)。

(4) 気分障害患者群と健常者群における血中ステロイドホルモン濃度の比較

気分障害患者群 56名全体と健常者群 56名全体との間にはプロゲステロンとテストステロンの濃度には有意な差はなかった(data not shown)。

一方、男女別にわけて検討したところ、図3のように、男性においてはプロゲステロン、テストステロンともに患者群と健常者群との間に有意な差はなかったが、女性においてはプロゲステロン、テストステロンともに患者群と健常者群との間に有意な差を認めた。

#### C-6. 難治性うつ病に対する少量の risperidone 付加は sertraline および desmethylsertraline の血中濃度に影響を与えずに抑うつ症状を改善する

(1) sertraline の8週後での投与量は  $87.5 \pm 16.7$  mg/day (mean  $\pm$  SD) であった。(2) risperidone の4週後での投与量は  $1.0 \pm 0.4$  mg/day であった。

(3) sertraline と desmethylsertraline の8週後での血中濃度はそれぞれ  $40.8 \pm 14.1$  ng/mL、 $42.3 \pm 13.3$  ng/mL であった。

(4) risperidone 投与4週後の sertraline と desmethylsertraline の血中濃度はそれぞれ  $39.0 \pm 13.3$  ng/mL、 $39.8 \pm 13.0$  ng/mL であった。

(5) risperidone 付加投与による反応率は 5/10 (50%) であった。(6) 反応群 (n=5) では risperidone 投与前から投与4週間後で血漿 BDNF 濃度が  $8.1 \pm 2.7$  ng/mL から  $11.5 \pm 0.9$  ng/mL へと有意に増加した (p=0.04)。一方、非反応群では  $7.8 \pm 2.2$  ng/mL から  $7.9 \pm 2.4$  ng/mL と変化がなかった。(7) 4週間後の risperidone の activemoiety (risperidone+9-hydroxy

risperidone) の血中濃度は  $17.7 \pm 5.0$  ng/mL であった。(8) SAS 得点は risperidone 投与前、投与4週間後でそれぞれ  $0.2 \pm 0.4$ 、 $0.4 \pm 0.4$  であった。

#### C-7. 老年期うつ病の病態と治療に関する研究

表1に対象者の特性を示した。肺機能検査では、1秒量が  $0.88 \pm 0.4L$  と低値であり、GOLDの重症度別にみると、軽症～中等症は11名(26.8%)、重症16名(39.0%)、最重症14名(34.2%)と、重症と最重症の患者が約8割を占めていた。抑うつは41名中22名(53.7%)に認められ、重症度と抑うつの有無との間に有意差があった(図1)。また抑うつあり群はなし群に対して、肺機能 (VC、%VC、FVC、%FVC、FEV1.0) が有意に低く、SGRQのActivity、Impact、Totalの点数が有意に高かった(図2)

これらの結果から、重症度が高い患者ほど抑うつが強く、身体機能の低下と抑うつが進行するに伴い、QOLも低下することが明らかになった。特に入院患者における抑うつ傾向は高く、41人中22人(53.7%)と高い有病率が認められた。

以上のことから、COPD患者の抑うつを引き起こすメカニズムとして、肺機能の低下(重症化)が動作時の低酸素状態や呼吸困難を引き起こし、活動量の低下、栄養状態の低下、さらに抑うつ症状とともにQOLの低下へと悪循環を招くことが推測された。つまり、COPDの症状が進行するにつれて抑うつ状態も進行し、うつが慢性化することが示唆された。

#### C-8. 難治性の単極性うつ病と双極性うつ病の症状・臨床背景比較

##### 一長期観察で診断が確定し得た症例での検討一

1995年以降最長13年の経過観察によって診断した単極性うつ病14例(単極性群)と双極性障害11例(双極性群)について、調査を開始した1995年時点での臨床背景、症状を比較した。

1) 遺伝歴：第一度親族の双極性障害、気分障害はいずれも双極性群で多い傾向がみられた(27.3 vs 0%, 54.5 vs 27.3%)。

2) 双極性を示唆する経過：25歳未満の若年発症は両群とも20%台で少なかった。3ヶ月未満の短いうつ病相を示した症例は両群ともなく、4回以上の大うつ病エピソードも低頻度であった。一方、両群とも全例気分障害の発症はうつ病相であり、最初のうつ病相は抗うつ薬に難治である症例が多かった(単極性群71.4% vs 双極性群54.5%)。

3) うつ病発症の準備因子：産後うつ病は両群ともなかった。うつ病発症の状況因は両群で約1/3にみられ、過労、家族の病気、離婚、別離、転勤などが発病の状況因(ストレス因)として考えられた。病前の発揚気質は両群とも少なかった。

4) Bipolar spectrumの存在：抗うつ薬による躁転は単極性群でむしろ多い傾向がみられた(21.4 vs 0%)。単極性群では1995年の時点でbipolar spectrum disorder (Ghaemi et al. 2001)に該当する症例が14.3%であり、双極性群のうち1995年時点で単極性うつ病であった6例においても16.7%であった。

5) 症状の相違：双極性障害に多いと報告されている、過眠・過食・気分反応性などの非定型症状、精神病症状は両群とも非常に少なかった。一方、日内変動、精神運動抑制などの内因性病像は両群とも高率であった。抑制のみならず、不安焦燥も両群で高率にみられた。

6) 治療薬への反応(表1)：難治性を反映して3つ以上の抗うつ薬への非反応は両群で約40%にみられた。さらに双極性障害で多く見られる抗うつ薬の効果減弱も両群で多くみられた(単極性群50% vs 双極性群30%)。リチウム併用、甲状腺ホルモンT4併用への反応性は双極性群で多く(36.4 vs 7.1%, 66.7 vs 14.3%)、ドパミン・アゴニスト併用に対する反応は両群で変わらず高率であった(単極性群57.1% vs 双極性群

62.5%)。

7) 単極性うつ病と双極性障害確定診断の予測因子：Othmerら(2007)が報告している双極性障害の3主要予測因子である第一度親族における躁病の家族歴、25才未満の若年発症、精神病症状のいずれかを有する症例は単極性群で14例中3例、双極性群で11例中6例であった。これら3主要因子のいずれかを有する大うつ病患者は双極性障害である可能性が高いと考えられる(Odds比6.42, 95%信頼区間1.09-37.74)。

### C-9. 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究

研究1 抗うつ薬抵抗性のうつ病患者に対する電気けいれん療法に伴う病態変化の検討

抗うつ薬抵抗性のうつ病患者に電気けいれん療法を施行する前には中枢セロトニン神経機能が低く、施行後は上昇する傾向にあった。BDNFも同様の傾向を示した。

睡眠覚醒リズムでは、治療開始前の各種睡眠変数(睡眠時間、入眠潜時、中途覚醒時間)と治療による改善率との間に、明らかな関連は見られなかった。

研究2 うつ病に対する抗うつ薬とピンドロール併用療法に関するメタ解析

その結果を図に示すが、ピンドロールと抗うつ薬、もしくはプラセボと抗うつ薬を同時に併用開始した後の1週間後から6週間後までの各研究のオッズ比と95%信頼区間とそれらの研究を統合した結果をひし形であらわしている。プラセボとピンドロールの効果が同じ時をオッズ比1とし、右の方向へ行くとピンドロールが優れ、左の方向へ行くとプラセボが優れていることを示す。

プラセボもしくはピンドロールの併用開始から1, 2, 3, 4, 5, 6週後の各時点における反応率のオッズ比(95%信頼区間)は、2.39 (1.40-4.06), 2.39 (1.74-3.29), 1.94 (1.46-2.58), 1.59 (1.16-2.18), 1.42 (0.87-2.31), 1.28