

(0.91-1.81)であった。すなわち、プラセボよりもピンドロールの反応率が有意に良かったのは1週後から4週後までに限られ、5週以降は有意差が消失した。これらの結果をまとめたものが下の図である。

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

水道水中のリチウム濃度は地域によって大きく異なり0.7から59 $\mu\text{g/L}$ の範囲に分布していた。自殺率も地域によって大きく異なりSMRで60から160へ分布していた。先に述べたように人口の較差があるために、人口の大きさを考慮に入れた重み付け最小自乗法で相関を検討した。なお、リチウム濃度の分布が低い方へ大きく偏っているために対数変換してこの相関にかけた。その結果としての図を下に示す。横軸に対数変換したリチウム濃度、縦軸にSMRであらわした自殺率を展開した。また、18市町村の人口の大きさに合わせてプロットした点の面積を調整した。水道水中リチウム濃度が高くなればなるほど有意に自殺率が減ることが判明した。

C-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

対象とした32名のうち4名が診断変更により除外となった。残り28名のうち、治療後の症状評価において13名が反応良好群となり、9名が反応不良群となった。治療開始前の両群のNIRS所見を比較した結果、反応良好群では標的課題遂行中のoxy-Hb値の増大が反応不良群と比較して全体に前頭葉領域で小さく、Ch25, 26, 36において有意差を認めた($p < 0.05$)。

なお、長期経過においては、反応不良群のみで3名が診断変更となっていた。

D. 考察

D-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>

一定の選択基準に従い登録されたうつ病に標準的な治療アルゴリズムに従い二段階の治療を行うと、最終的には66%が寛解に達し、14%が寛解しなかったことから、標準的な治療アルゴリズムの有用性を支持されると同時に、標準的な治療アルゴリズムでは十分な対応ができない難治例が一定数の存在することが考えられた。

寛解例と難治例について心理・社会・生物学的要因について比較に関して、難治例の血清コルチゾール値が高い傾向にあった。その他の要因に関しては難治例の症例数が少ないこともあり、この検討では検出されなかった。さらに、この血清コルチゾール値は治療後も難治群で高値であったことから、難治例で治療により改善されない視床下部-下垂体-副腎皮質系の亢進が推定された。相関解析の結果からは幼少期トラウマ体験が多いこと、神経症傾向が高いこと、外向性が低いことが、全般的な機能の改善と関連していることが明らかになった。

<研究2；エキスパートコンセンサスガイドライン> (表2)

調査結果を解析して治療法をランク付けした後、エキスパートによるこれらの推奨治療を利用者が使いやすいガイドラインに編集する作業を行った。好ましい選択肢と代替的な選択肢に分類しているが、これは概ね一次選択と上位二次選択に対応する。ガイドラインに2つ以上の治療法が示されている場合には、必ず平均得点の高い順に並んでいる。

GUIDLINE 1 難治性うつ病の診断および初期評価

難治性うつ病と診断する際のこれまでの治療経過(反応性)について、エキスパートは2種類以上の作用の異なる抗うつ薬および標準的な増強療法に無反応な場合を難治性うつ病とすることを推奨していた。

8割強のエキスパートが、うつ病の

初期評価には標準化した評価尺度が臨床的に有用である可能性があると考えている。エキスパートは、これらの尺度のうち HAM-D などの他者評価式抑うつ尺度が最も好ましいとし、次いで GAF などの他者評価式機能尺度や MGH などの難治性うつ病の評価尺度を用いることを推奨している。

難治性うつ病の初期評価として、エキスパートはこれまでの治療に対する反応性を評価することが最も重要としていた。また、これまでに受けてきた治療の種類、治療に対するアドヒアランス、併存する精神障害、今回のうつ病エピソードの持続期間や重症度、生活・社会機能障害のレベル、併存する身体疾患、環境などについて評価することも同様に重要とみなしている。さらに、難治性うつ病に対する初期評価として、エキスパートは、リチウムや気分安定化作用のある抗てんかん薬を服用している場合には血中濃度を測定すること、甲状腺ホルモン検査、頭部 MRI 検査を推奨していた。

難治性うつ病に対する初期評価において注意すべき併存疾患として、エキスパートは、アルコールまたは物質の使用に関する問題が現在あるかどうか、うつ病を引起こし得る薬剤を使用しているかどうか、パーソナリティ障害、不安障害、身体表現性障害、脳血管障害、アルツハイマー病などの認知症、大脳基底核障害、神経内分泌障害、慢性疼痛があるかどうか評価することが重要であるとみなしていた。

難治性うつ病を診断する際には、エキスパートは、臨床症状として、興味、喜びの低下、精神運動性制止、抑うつ気分、疲労感または気力の減退、思考力や集中力の減退または決断困難、死についての反復思考、無価値感または罪責感などに重きを置いている。また、臨床経過としては慢性であること、臨床病像としては精神病性の特徴を重視している。

GUIDLINE 2 難治性うつ病に対する急性期治療ストラテジー

軽症の非精神病性難治性うつ病に対

して、エキスパートは抗うつ薬による薬物療法と精神療法の併用を最善の治療として推奨している。重症の非精神病性難治性うつ病ならびに精神病性の難治性うつ病においては、薬物療法と精神療法の併用もしくは電気けいれん療法 (ECT) を好ましい治療として推奨している。いずれの難治性うつ病においても、精神療法を単独で行うことは通常は推奨しないと回答している。

エキスパートは、二種類の作用の異なる抗うつ薬に無反応な症例では、薬物療法として抗うつ薬とリチウムあるいは非定型抗精神病薬の併用を好ましい治療として推奨している。抗うつ薬に関して軽症の非精神病性難治性うつ病に対して、これまで使用していない場合には、エキスパートはパロキセチンとミルナシプランを、重症の非精神病性ならびに精神病性の難治性うつ病においては、クロミプラミン、アモキサピン、アミトリプチリンを好ましい治療として推奨している。非定型抗精神病薬に関してエキスパートは、オランザピンとクエチアピンの使用を推奨している。

抗うつ薬の用量に関しては、全ての抗うつ薬に関して少量より開始し 6 週間後には至適用量とすること、また一部の抗うつ薬では最終的には最高用量を試みることを推奨している。また、適切な服用期間について、反応がほとんど、または全くみられない場合には、最短で約 3 週間、最長で約 6 週間待つて処方を変更し、部分的反応がみられる場合には、最短で約 5 週間、最長で約 8 週間待つて処方を変更することを推奨している。

これまで使用していない抗うつ薬で治療をはじめた難治性うつ病が、適切な用量で適切な期間使用したにもかかわらず、反応がほとんど、または全くみられない場合には抗うつ薬を変更するか、または増強薬の併用の二つの選択肢を推奨している。また、部分的反応がみられる場合には、増強薬の併用を一次選択として推奨している。抗うつ薬を変更する際には、これまで使用

していない場合にはアモキサピンとクロミプラミンの使用を推奨している。増強薬としてエキスパートはリチウムあるいは非定型抗精神病薬の併用を推奨している。

エキスパートは、難治性うつ病患者に対する心理社会的介入の選択では、認知行動療法を最も推奨しており、次いで支持的精神療法をランク付けしていた。また、エキスパートは、心理教育や家族面接もあわせて行うことを推奨している。

難治性うつ病を治療するための種々の補足的療法または新規療法について、エキスパートは、経頭蓋磁気刺激法を単独で代替療法として推奨しているが、その他の代替療法は単独で使用することは推奨していなかった。抗うつ薬との併用する場合においては、経頭蓋磁気刺激法と光療法を、代替療法として推奨している。

エキスパートは、治療転帰を評価する項目として、患者の機能障害のレベル、うつ症状の重症度、および自殺念慮の存在と重症度が最も重要であるとみなしている。8割強のエキスパートが、うつ病の治療反応性を評価するために標準化した評価尺度が臨床的に有用である可能性があると考えている。エキスパートは、このような尺度のうち、HAM-Dなどの他者評価式抑うつ尺度が最も好ましく、ついでGAFなどの他者評価式機能尺度の評価尺度を用いることを推奨している。

GUIDLINE 3 難治性うつ病に対する継続/維持治療ストラテジー

今回の大うつ病エピソードを初めてであった場合、これが寛解した難治性うつ病においては、過半数のエキスパート(55%)が抗うつ薬による治療を1年間続けることを推奨している。エピソードが2回目であった患者には、継続および維持治療の最も適切な治療期間については意見が一致しておらず、15%のエキスパートは1年間続けるとし、27%は2年間、23%は3年間、33%は3年以上続けると回答していた。他方、うつ病のエピソードが3回以上あ

った患者には、長期にわたる抗うつ薬治療の必要があることに明確な意見の一致がみられ、82%のエキスパートが3年を超える治療期間を推奨している。抗うつ薬の用量については、エキスパートは、継続/維持治療には、急性期治療期間に有効であった用量を用いることを強く推奨している。

難治性うつ病が、ECTが奏効し寛解している場合の継続/維持治療に対するストラテジーについて、エキスパートは、薬物療法を用いることを最も好ましいと推奨しているが、ECTによる継続/維持治療を行うことも代換的に考慮するとしている。薬物療法を行う場合には、ECT中に使用していた抗うつ薬を継続することを最も好ましいと推奨しているが、状況に応じてリチウム、気分安定作用のある抗てんかん薬、非定型抗精神病薬の併用を行うことを代換的に推奨としている。

難治性うつ病の患者が現在は寛解しており、抗うつ薬とリチウムの併用投与を受けている場合には、71%のエキスパートがリチウムを1年以上にわたって続けると回答している。また、同様に、抗うつ薬と抗精神病薬あるいはドパミン作動薬の併用投与を受けている場合には、45%のエキスパートが非定型抗精神病薬あるいはドパミン作動薬を1年以上にわたって続けると回答している。しかし、寛解した時点および1-2ヶ月(約10%)、6ヶ月および1年(約40%)で中止するという回答もあった。

D-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, GDNF mRNA発現計測法の開発

これまでにヒトでのBDNF発現の報告は、血清・血漿を用いての検討と死後脳を用いての解析がある。これまでに発表されたうつ病の病状変化と血清BDNF濃度の研究の多くは、うつ病相期での有意なBDNF濃度の低下と病相寛解期での回復を報告しているが、これとは異なる報告も幾つかみられている。

このような一致しない結果の原因として、血清 BDNF の由来の大半は、血小板からの放出によることが報告されており、血清 BDNF 濃度の低下は発現の減少ではなく血小板機能の低下を反映している可能性もある点があげられる。同時に血小板由来ということは、血小板が骨髄で形成された時点での BDNF 発現を反映しており、採血時の病態を血清 BDNF 濃度はリアルタイムで反映しているわけではないと考えられる。

今回行った BDNF 遺伝子 exon 1 上流のコア領域にある CpG のメチル化の解析結果からは、うつ病の病態及び治癒過程にこの領域のメチル化は関与していない可能性が示唆される。特に今回対象とした領域は、ほぼ全域で低メチル化状態であったため、エピジェネティックなメカニズムから考えると、BDNF 発現の減少は導かれられない状態と考えられる。ただし BDNF mRNA の転写については、exon 1 の上流の CpG アイランドのみでなく、培養細胞での実験ではあるが exon 3 (Chen et al., Science 302: 885-889, 2003)あるいは exon 4 (Martinowich et al., Science 302: 890-893, 2003)の上流の CpG アイランドのメチル化が、密接に関与しているという報告もある。このため今回対象とした exon 1 上流のみならず、exon 3, 4 の上流の CpG アイランドのメチル化の解析も必要かと思われる。この他にも DNA メチル化とは異なるメカニズムを介した BDNF 発現の減少に関して、microRNA による 3' 非翻訳領域からの翻訳の抑制による可能性も報告されており、今後はこのような観点からの研究も必要と思われる。

D-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

うつ病患者における課題正答率と海馬活動は健常対照者と差は認められなかったが、右前頭前野・帯状回・島・視覚野の活動がうつ病患者でより亢進していた。これらの領域は情動処理に関与するため、記憶課題における評価

懸念を招いた可能性が考えられる。

相関解析では海馬後部の活動が HAMD の変化と負の相関を示し、海馬活動の高い個人ほど治療反応性は良くなっていた。また結合解析においても、海馬と左前頭前野の結合性と HAMD の変化には負の相関があり、この結合性が高いほど治療反応性は高かった。これらの結果は、海馬の活動及び海馬と外側前頭前野の結合性がうつ病の標準的薬物治療に対する治療反応性を予測する可能性を示唆している。

D-4. MRI による脳器質要因の評価

症例数が当初の計画より少なく、解析検出力が弱いという制約があるが、その少ない症例においても右扁桃体体積が大うつ病の薬物治療反応性を予測するという結果が得られた。先行研究からは、扁桃体体積が治療反応性を予測するか否かについての知見はなく、本研究結果は新たな知見である。今後、扁桃体体積と治療反応性の関連についての病態機序を解析することでうつ病の新規治療法の開発につながる。

D-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

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ー 1 受容体濃度が低下していた前年度までの結果を踏まえて、シグマー 1 受容体関連ステロイドホルモンであるプロゲステロン、テストステロンに関する検討を行った。健常人での検討で、血中シグマー 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正の相関があったことから、リンパ球由来と想定されるシグマー 1 受容体の蛋白発現に 2 種のステロイドホルモンが促進的に作用する可能性が考えられた。プロゲステロンとテストステロンによるシグマー 1 受容体蛋白発現調節のメカニズムについては今後基礎的な検討が必要である。シグマー 1 受容体関連ステロイドホルモンが女性の患者群でのみ有意に高かったことから、前年度で得られた、女性の患者群と健常者群の間でシグマー 1 受

容体蛋白レベルでは差がなかった結果を考察すると、女性においてはステロイドホルモンが高いため見かけ上シグマー1受容体蛋白レベルが、健常人と比較して差がないように見えた可能性が考えられた。今後は、気分障害の病態・治療への関与を確立するためには、未服薬や症状経過による血中シグマー1受容体の推移や患者死後脳でのシグマー1受容体の発現レベルについて検討する必要があると考えられた。

D-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

今回の結果より、非精神病性難治性うつ病では sertraline と少量の risperidone の併用療法が有効であり、錐体外路症状の悪化も示さない可能性が示唆された。さらに、反応群では血漿 BDNF 濃度が有意に増加をしていた。我々は SSRI や SNRI 投与による血漿 BDNF 濃度の増加には少なくとも8週間以上の期間が必要であることを報告した (Yoshimura et al, 2007)。しかし、sertraline と少量の risperidone による血漿 BDNF 濃度の増加は4週間という短時間で生じた。その作用機序にはセロトニントランスポーターと D2 受容体による BDNF 産生に対する additive な作用機序が想定される (Gershon et al, 2007)。また、少量の risperidone の付加は sertraline やその代謝産物である desmethylsertraline の血中濃度に影響を及ぼさなかった。さらに、少量の risperidone は錐体外路症状を悪化させなかった。我々は risperidone の activemoiety 血中濃度が 40 ng/mL 以下では錐体外路症状の発現が少ないことを報告 (Yoshimura et al, 2002) しているが、今回錐体外路症状の発現が少なかった要因の一つとして血中濃度の低値が考えられる。

D-7. 老年期うつ病の病態と治療に関する研究

以上の結果から、COPD 患者における

うつ病のハイリスクと慢性化が示唆された。しかし、現在こうした抑うつが認められる患者に対する専門的な加療や、専門家によるサポートは行われていないのが現状である。また患者自身も、高齢者特有の精神的治療への抵抗もあいまって、うつへの専門的な早期介入が遅れがちとなり、慢性化する傾向にあると思われる。心疾患や糖尿病などの代表的な生活習慣病と同様、早期から心理的なケアや薬物加療などの専門的加療の必要性を医師・患者に周知し、低下しがちな QOL の向上・維持を目指す必要があると思われる。

評価 (研究成果)

1) 達成度について

今回、COPD 患者の疫学調査を実施・分析したところ、すでに欧米などで明らかにされている結果と、ほぼ同様の傾向が確認され、今回の研究によって日本の COPD 患者におけるうつ傾向の高さが示唆されたと思われる。それにより、日本において他の慢性疾患ほど認知されていない高齢者の代表的な疾患である COPD が、身体疾患だけでなくうつ病という精神的疾患も併発する可能性が高いこと、また COPD が不可逆性の疾患であることから、うつ病も慢性化・難治化しやすい危険性が高いことを指摘し、老年期うつ病の病態の側面が明らかにできたと思われる。

2) 研究成果の学術的意義

老年期うつ病の誘因となる高血圧や心疾患、脳血管性障害などの慢性疾患に比べ、肺の生活習慣病と呼ばれる COPD の疾病自体の認知度はまだ低く、さらに、うつ病との関連について着目した研究はまだ少ない。そうした中で、本研究が示唆する COPD 患者におけるうつ病のリスクは、今後の高齢化社会における老年期のうつ病の慢性化を指摘する研究として、学術的な意義があるものと考えられる。

3) 研究成果の行政的意義について

日本における COPD の認知度は低く症状に気づきにくいいため、罹患しているにも関わらず未受診・未治療のケースが多い。そのため、現在明らかにさ

れている COPD 患者よりも実際の患者数はもっと多く、WHO によると 2020 年には、死亡原因の第 3 位まで上昇すると指摘されている。また COPD は特に 70 歳代から多く見られ、さらに欧米ではうつ病を併発するリスクが他の生活習慣病と比較して高頻度であることから、生活習慣病・うつ病の両側面から、今後ますます注目すべき疾病と言える。こうした研究成果を積み重ねていくことで、COPD 患者におけるうつ病の早期介入・予防への社会的意識を高め、ひいては今後の医療保険の負担軽減の一助となると考えられる。

D-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

長期経過観察により診断を確認した難治性の単極性および双極性うつ病患者の臨床背景、臨床症状に関する研究はこれまでなく、本研究がはじめての研究である。症例数が少ないことが本研究の限界であるが、類似の研究がないことから難治性うつ病の症状・経過理解に大きく貢献したと思われる。

一般に双極性を示唆するといわれる症状(精神病症状・非定型うつ病症状)、発揚気質、若年発症(Ghaemi et al. 2001)は両群で少数例のみにみられ、それぞれ単独では両群を区別する因子にはならなかった。しかも、うつ病の中核となる内因性症状は両群で同じであった。しかし、Othmerら(2007)が指摘する双極性障害の 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、有意に双極性障害の Odds 比が高かった。したがって、難治性うつ病ではこれらの因子を有する症例は双極性障害である可能性が高い。

D-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

電気けいれん療法の前後でも中枢セロトニン機能が上昇する傾向にあることから、難治性うつ病の患者では、その病態生理に中枢セロトニン機能の低下が存在する可能性が示唆される。さらに BDNF の変化も同じ方向性であったので、難治性うつ病の患者では、BDNF の低下と中枢セロトニン機能の低下が存在し、電気けいれん療法により、これらが改善する可能性がある。

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
抗うつ薬に対するピンドロール併用が、抗うつ薬の効果発現を早めることはあっても、難治性を改善させる効果には乏しいことが示唆される。

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

微量なりチウムであっても自殺予防に貢献する可能性が示唆される。

D-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

今回の検討では、治療反応良好群ではうつ病患者に典型的な NIRS 所見として、課題遂行中の前頭領域における oxy-Hb 値増大の減衰を認める一方で、反応不良群では健常者に類似した NIRS 所見を認めた。初診時に DSM-IV で大うつ病と診断され、NIRS 所見で前頭前野の oxy-Hb の減衰を認めない場合は、長期経過の中で診断が変更となったり、あるいは抗うつ薬の効果が限定的であるとされている逃避型抑うつ、退却神経症、あるいはディスチミア親和型うつ病など、非典型的な亜型であることによって、薬物による治療効果が限定的となる可能性が考えられた。治療前の NIRS 反応性がうつ病の治療反応性の予測に有用である可能性が示された。

E. 結論

E-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

今回の多施設共同の前方視および別の実施した後方視研究から、難治化の予測因子としては、生物学的要因としては血清コルチゾール値が、心理・社会的要因としては神経症傾向、外向性といった性格特性や幼少期のトラウマ体験などが関連していることが明らかになった。すなわち、これらの要因を治療前に評価することでうつ病の難治化が予測できる可能性が示唆された。また、難治性うつ病において、これまでのエピソード数と治療抵抗性や重症度、治療抵抗性と自殺企図とが関連していることなどから、難治性うつ病の治療においてエピソードを繰り返さない、すなわち再発を予防することの重要性が示唆された。

今回の研究結果とこれまでの難治性うつ病に関するエビデンスや合わせても、難治性うつ病の診断と治療については十分な答えが得られない。そのため、これらの重大な臨床的問題に答えるため、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した。今後、難治性うつ病を対象とした十分なエビデンスが集積されるまで、難治性うつ病の診断や治療に際して本ガイドラインの有用性が示唆される。

E-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

本年度の実験結果から、ヒト末梢血由来 DNA による BDNF 遺伝子 exon 1 のプロモーター上の CpG のメチル化は、全体的に低メチル化状態であり、同領域のメチル化はうつ病の発症機序及び難治化には関係ない可能性が得られた。

E-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

本研究結果は、うつ病の治療反応性を考慮する際に、海馬の機能及び前頭前野との結合性に着目する必要性を促すものである。しかし、通常の臨床場

面では MRI 装置内における刺激提示等は困難なことが多く、今後は安静時における海馬機能及びその結合性を簡便に測定できるプロトコルの開発も必要である。

E-4. MRI による脳器質要因の評価

扁桃体体積が大うつ病の治療反応性を予測する結果が得られ、今後、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た。

E-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

性別とステロイドホルモン濃度を考慮すれば血中シグマ-1 受容体は気分障害の血液マーカーとしては有用である可能性が示唆された。

E-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

非精神病性難治性うつ病では sertraline と少量の risperidone の併用療法が有効で、反応群では血漿 BDNF 濃度が有意に増加をしていた。

sertraline と少量の risperidone による血漿 BDNF 濃度の増加は4週間という短期間で生じ、その作用機序にはセロトニントランスポーターと D2 受容体による BDNF 産生に対する additive な作用機序が想定された。

E-7. 老年期うつ病の病態と治療に関する研究

高齢者の身体疾患として重要視され始めている COPD において、在宅・外来患者の 18%、入院患者においては 47.7% の軽症から中等度以上のうつ状態が指摘された。これは、今後の高齢化社会において指摘されている、老年期うつ病の慢性化を促進する要因の一つとも考えられ、今後の増加が危惧されている COPD における、うつ病への早期介入・予防の必要性が示唆された。

E-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

難治性の単極性うつ病と双極性うつ病の鑑別点として、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ことが予測因子となることが示唆された。これらの因子を有する難治性うつ病では潜在性双極性障害である可能性を常に念頭において診療にあたるべきであると思われる。

E-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

抗うつ薬抵抗性うつ病に対する電気けいれん療法の結果から、中枢セロトニン神経機能が難治性うつ病の病態生理に少なくとも部分的には関与していることが推測される。また、ピンドロールは難治性うつ病の治療薬としては効果に乏しいこと、微量なりチウムであっても自殺予防に寄与する可能性のあることが判明した。その他、難治性に関連すると考えられる症例報告も行った。

現在、電気けいれん療法の症例数を増やすと共に、健常者の対照群に対し中枢セロトニン機能の測定を行っている。さらには双極スペクトラムとの関連で、分子生物学的な検討も行っているところである。

E-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

抗うつ薬の治療反応良好例では、うつ病患者に典型的な hypofrontality を認める一方で、反応不良例の NIRS 所見は健常者に類似していた。初診時に大うつ病と診断されても、NIRS 所見が典型的でない場合、診断に再考を要したり、非典型的な病型であるケースもあり、薬物による治療効果が限定的となる可能性が示唆された。治療前の

NIRS 所見がうつ病の治療反応性の予測に有用と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) 岡本泰昌, 小野田慶一, 三宅典恵, 吉村晋平, 吉野敦雄, 黒崎充勇, 世木田幹, 岡田剛, 山下英尚, 山脇成人: ストレス適応の神経生理学的基盤, 日本薬理学雑誌, 131: 5-10, 2008.
- 2) 山下英尚, 小鶴俊郎, 日城広昭, 岡田剛, 山脇成人: 脳卒中に関するギモン! 脳卒中後にうつ状態になりやすいのはなぜでしょうか? また、脳梗塞後のうつに対しての第1選択薬について教えてください, 薬局, 59: 79-82, 2008.
- 3) 山下英尚, 小鶴俊郎, 日城広昭, 岡田剛, 山脇成人: 脳血管性うつ病の診断と治療, 日本医事新報, 4403: 57-62, 2008.
- 4) Hama, S., Yamashita, H., Kato, T., Shigenobu, M., Watanabe, A., Sawa, M., Kurisu, K., Yamawaki, S., Kitaoka, T.: 'Insistence on recovery' as a positive prognostic factor in Japanese stroke patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 62: 386-395, 2008.
- 5) Onoda, K., Okamoto, Y., Toki, S., Ueda, K., Shishida, K., Kinoshita, A., Yoshimura, S., Yamashita, H., Yamawaki, S.: Anterior cingulate cortex modulates preparatory activation during certain anticipation of negative picture. *Neuropsychologia* 46: 102-110, 2008.
- 6) Onoda, K., Okamoto, Y., Yamawaki, S.: Neural correlates of associative memory: The effects of negative emotion/ *Neuroscience Research*, 2009 (in press)
- 7) Yamamoto, S., Morinobu, S., Fuchikami, M., Kurata, A., Kozuru, T., Yamawaki, S.: Effect of single

- prolonged stress and D-cycloserine on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. *Neuropsychopharmacol* 33: 2108-2116, 2008.
- 8) Fuchikami, M., Morinobu, S., Kurata, A., Yamamoto, S., Yamawaki, S. : Single immobilization stress differentially alters the expression profile of transcripts of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and histone acetylation at its promoters in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 11: 1-10, 2008.
- 9) 森信 繁 : 栄養因子・成長因子とシナプス可塑性からみたうつ病の病態メカニズム、精神神経学雑誌、(印刷中)
- 10) 吉野敦雄、岡本泰昌 : 寛解に至らない時のうつ病治療の再検討-認知行動療法の知見から-、精神科治療学、23: 325-330, 2008.
- 11) 岡田剛、岡本泰昌、山脇成人 : fMRIでみるうつ病の脳機能、臨床精神医学 37: 773-777, 2008.
- 12) 土岐茂、岡本泰昌 : うつ病とresilience ストレス脆弱性からみたうつ病と抗うつ薬の作用、臨床精神薬理、11: 2205-2213, 2008.
- 13) Hara, E., Matsuoka, Y., Hakamata, Y., Nagamine, M., Inagaki, M., Imoto, S., Murakami, K., Kim, Y., Uchitomi, Y. : Hippocampal and amygdalar volumes in breast cancer survivors with posttraumatic stress disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20: 302-308, 2008.
- 14) Bonne, O., Vythilingam, M., Inagaki, M., Wood, S., Neumeister, A., Nugent, A.C., Snow, J., Luckenbaugh, D.A., Bain, E.E., Drevets, W.C., Charney, D.S. : Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 69: 1087-1091, 2008.
- 15) Hisaoka, K., Maeda, N., Tsuchioka, M., Takebayashi, M. : Antidepressants induce acute CREB phosphorylation and CRE-mediated gene expression in glial cells: a possible contribution to GDNF production. *Brain Research*, 1196: 53-58, 2008.
- 16) Kawano, K.I., Morinobu, S., Sawada, T., Tsuji, S., Erabi, K., Fuchikami, M., Kozuru, T., Yamawaki, S., Hisaoka, K., Takebayashi, M. : 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* 62: 259-267, 2008.
- 17) Tsuchioka, M., Takebayashi, M., Hisaoka, K., Maeda, N., Nakata, Y. : Serotonin (5-HT) induces glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA expression via the transactivation of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in rat C6 glioma cells. *J Neurochem* 106: 244-257, 2008.
- 18) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Tsuchioka, M. : Glial dysfunction in mood disorders: the role of GDNF. *Recent Research Developmental Psychiatry* (in press).
- 19) Yoshimura, R., et al. : Addition of risperidone to sertraline improves sertraline-resistant refractory depression without influencing plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline. *Hum Psychopharmacol* 23: 707-713, 2008.
- 20) Okamoto, T., Yoshimura, R., et al. : Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study. *P-N Biol Psychiatry* 32: 1185-1190, 2008.
- 21) Mitoma, M., Yoshimura, R., et al. : Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor

- (BDNF) levels and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? P-N Biol Psychiatry 32: 679-685, 2008.
- 22) Furukawa, T.A., Yoshimura, R., et al. : How many well vs. unwell days can you expect over 10 years, once you become depressed? Acta Psychiatr Scand 2008(in press).
- 23) Furukawa, T.A., Fujita, A., Harai, H., Yoshimura, R., et al. : Definitions of recovery and outcomes of major depression: results from a 10-year follow-up. Acta Psychiatr Scand 117: 35-40, 2008.
- 24) 井上猛, 小山司: 難治性うつ病。「気分障害」(上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, 大野裕, 神庭重信, 尾崎紀夫編集), 医学書院, 東京, 512-533, 2008.
- 25) 井上猛他: 老年期の難治性うつ病。「老年期うつ病診療ハンドブック」医学専門書出版, 東京 (印刷中)
- 26) 井上猛他: 高齢者の難治性うつ病. 老年精神医学雑誌「IPA2007 Osaka Silver Congress サテライトセミナー特集号」(印刷中)
- 27) Takahashi, T. et al. : Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects--an analysis based on Tsallis' statistics. Neuro Endocrinol Lett. 29: 351-358, 2008.
- 28) Whale, R., Terao, T., Cowen, P., Freemantle, N., Geddes, J. : Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. J Psychopharmacol 2008(in press).
- 29) Ohgami, H., Terao, T., Shiotsuki, I., Ishii, N., Iwata, N. : Lithium levels in drinking water and reduced risk of suicide. Br J Psychiatry (in press).
- 30) Terao, T. : Unusual weight fluctuation under corticosteroid and psychotropic treatment. Psychiatry Clin Neurosci 62: 617-619, 2008.
- 31) Terao, T. : Small doses of aripiprazole augmentation of antidepressant treatment: a report of 3 cases. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 10: 252-253, 2008.
- 32) 小久保羊介, 山縣文, 田中宏明, 他: うつ病の薬物治療反応性と近赤外線スペクトロスコピー所見ー反応良好群と反応不良群との比較ー. 昭和医学会雑誌 (印刷中)

G-2. 学会発表

- 1) Yamawaki, S., Yamashita, H. : Neurobiology of geriatric depression and dementia -focused on vascular factors-. The 8th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP), 2008/9, Australia.
- 2) 森信 繁: 栄養因子・成長因子とシナプス可塑性からみたうつ病の病態メカニズム, 第104回日本精神神経学会, 2008年5月, 東京
- 3) 森信 繁: ストレス反応性形成におよぼす早期の母子関係の影響とその脳内メカニズム, 第21回日本思春期青年期精神医学会, 2008年6月, 札幌
- 4) Fuchikami, M., Morinobu, S., Kurata, A., Yamamoto, S., Yamawaki, S. : Single immobilization stress alters BDNF transcription via histone acetylation at promoter regions. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, 2008/9/11-13, Toyama, Japan.
- 5) Yamamoto, S., Morinobu, S., Fuchikami, M., Kurata, A., Kozuru, T., Yamawaki, S. : Effect of single prolonged stress and D-cycloserine on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD.

- Neuroscience Meeting 2008, 2008/11/15-19, Washindton D.C., USA.
- 6) Kurata, A., Morinobu, S., Fuchikami, M., Yamamoto, S., Yamawaki, S. : Maternal learned helplessness during early postpartum period affects on maternal care of dams and the stress reactivity of offspring. Neuroscience Meeting 2008, Washington D.C., USA.
 - 7) Hakamata, Y., Matsuoka, Y., Inagaki, M., Nagamine, M., Hara, E., Imoto, S., Murakami, K., Kim, Y., Uchitomi, Y. : Structure of Orbitofrontal Cortex and its Association with Clinical Symptomatic Responses in Cancer Survivors with Post-Traumatic Stress Disorder. 63rd Society of Biological Psychiatry, 2008/5, Washington DC.
 - 8) 龍治 英、静谷英知、北川陽子、重村涼子、竹林 実 : マウスへのストレス負荷によるハプトグロビンの誘導、第 8 回日本分子生物学会春季シンポジウム、2008 年 5 月 26-27 日、札幌
 - 9) 久岡一恵、土岡麻美、長島悟史、藤田康孝、竹林 実 : 抗うつ薬は FGF 受容体を介してグリアからの GDNF 産生を誘導する、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会、2008 年 10 月 1-3 日、東京
 - 10) 土岡麻美、久岡一恵、藤田康孝、仲田義啓、竹林 実 : セロトニンは繊維芽細胞増殖因子受容体 2 への transactivation を介してグリア細胞株由来神経栄養因子を産生する、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会、2008 年 10 月 1-3 日、東京
 - 11) 竹林 実、久岡一恵、久岡一恵、藤田康孝 : 気分障害患者におけるシグマ 1 受容体に関する検討、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会、2008 年 10 月 1-3 日、東京
 - 12) 竹林 実 : 抗うつ薬のシグマ受容体作用と臨床特性について、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会イブニングセミナー、2008 年 10 月 1-3 日、東京
 - 13) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Tsuchioka, M., Fujita, Y. : Involvement of sigma-1 receptor in mood disorders. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, November 15-19, 2008 (Washington DC, USA)
 - 14) Tsuchioka, M., Hisaoka, K., Fujita, Y., Uike, T., Nakata, Y., Takebayashi, M. : Serotonin(5-HT) increases glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA expression via the transactivation of fibroblast growth factor 2 (FGFR2) in C6 glioma cells. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, November 15-19, 2008 (Washington DC, USA)
 - 15) 吉村玲児他 : Sertraline 治療抵抗性うつ病に対する少量の risperidone 追加療法、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会、2008 年、東京
 - 16) 井上猛、小山司 : 難治性うつ病に対するドパミン作動薬の有用性、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会シンポジウム 2「難治性うつ病をどう克服するか：次世代抗うつ薬創薬の展望 2008 年 10 月 1-3 日、東京
 - 17) Goto, S., Terao, T. : The effects of modified-electroconvulsive -therapy on central serotonergic function and brain-derived neurotrophic factor : A preliminary findings. CINP, 2008/7, Munich.
 - 18) Terao, T. : Unusual weight fluctuation under corticosteroid and psychotropic treatment. CINP, 2008/7, Munich.
 - 19) 大神博央、寺尾 岳、石井啓義、塩月一平 : 大分県における水道水中リチウム濃度と自殺率の関連、第 61 回九州精神神経学会

- 20) 小久保羊介、山縣文、田中宏明、他：
うつ病の薬物治療反応性と光トポ
グラフィー寛解例と反応不良例と
の比較－、第5回日本うつ病学会総
会、2008年7月、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

H-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

国際特許出願 2007/12/26

分類 C07D235/00 A61K 31/4164

発明者 竹林 実、土岡麻美

ビオチン誘導体またはその生理学的に
許容される塩、その製造方法及びそれ
を用いたアフィニティクロマトグラフ
イ用材並びにタンパク質の分離方法

図1. 前方視研究の対象者の臨床背景と転帰

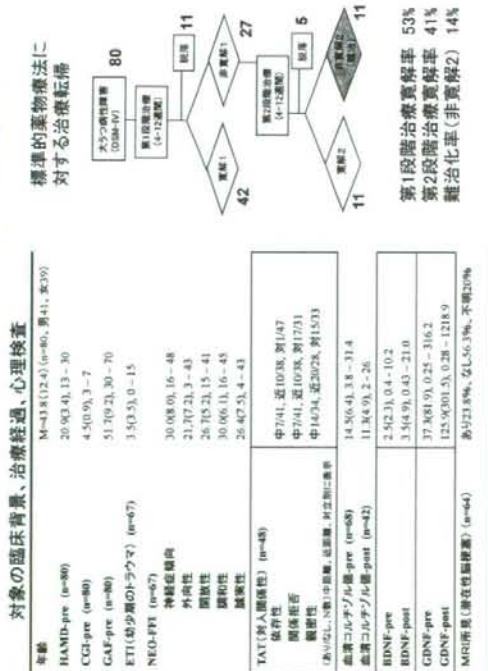


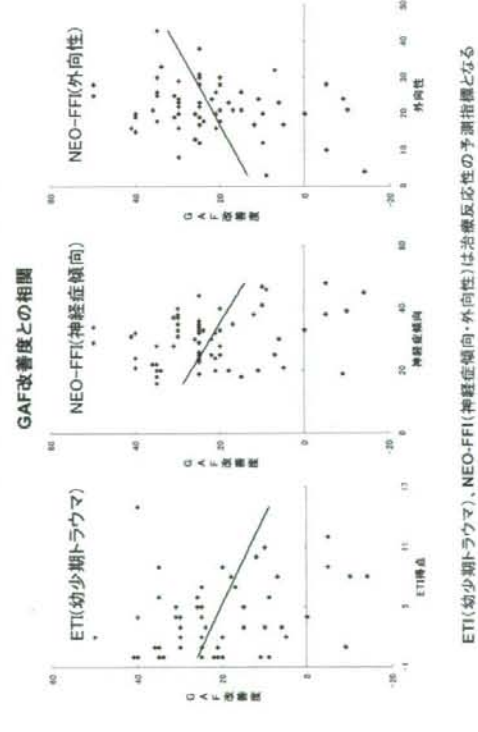
表1. 前方視研究の寛解群と難治群の比較

年齢 (SD)	年齢範囲	寛解群 (n=41)	難治群 (n=39)
HAMD-pre (SD)	43.7(2.4), 11-68	41.3(3.3), 21-62	47.3(11.6), 30-64
HAMD-post (SD)	20.7(3.1), 13-28	21.3(4.0), 16-30	21.4(4.2), 15-30
CGI-pre (SD)	5.3(0.4), 3-9	5.6(2.6), 1-22	15.4(7.4), 1-22
CGI-post (SD)	4.5(2.1), 2-7	4.5(2.1), 2-7	10.0(10.4), 0-34
GAF-pre (SD)	73.3(19.1), 35-100	24.3(18.3), 16-53	19.5(46.8), 1-74
GAF-post (SD)	81.3(17.1), 42-100	44.6(11.3), 35-60	52.7(18.4), 35-73
ETI (幼少期のトラウマ) (SD)	81.3(17.1), 42-100	1.9(5.0), 1-14	5.3(11.0), 0-30
NEO-FFI (神経症傾向) (SD)	78.3(10.5), 60-90	3.9(18.0), 0-35	19.5(15.8), 0-70
NEO-FFI (外向性) (SD)	29.1(9.4), 15-50	3.0(11.6), 0-14	14.1(14.1), 0-41
NEO-FFI (開放性) (SD)	14.8(7.2), 4-31	3.0(11.6), 0-14	14.1(14.1), 0-41
NEO-FFI (調和性) (SD)	26.7(9.6), 15-50	3.4(3.9), 0-12	12.2(14.7), 0-31
NEO-FFI (誠実性) (SD)	26.2(7.8), 16-47	3.4(3.9), 0-12	12.2(14.7), 0-31
NEO-FFI (神経症傾向) (SD)	22.6(7.2), 13-43	32.6(8.1), 19-48	32.6(8.1), 19-48
NEO-FFI (外向性) (SD)	28.8(5.2), 15-41	25.1(8.1), 15-33	28.1(5.2), 15-41
NEO-FFI (開放性) (SD)	28.8(5.2), 15-41	25.1(8.1), 15-33	28.1(5.2), 15-41
NEO-FFI (調和性) (SD)	28.8(5.2), 15-41	25.1(8.1), 15-33	28.1(5.2), 15-41
NEO-FFI (誠実性) (SD)	28.8(5.2), 15-41	25.1(8.1), 15-33	28.1(5.2), 15-41
TAT 敵対性 (SD)	47.7(11.4), 30-64	25.9(7.1), 16-45	31.7(2.8), 20-35
TAT 関係性 (SD)	47.7(11.4), 30-64	25.9(7.1), 16-45	31.7(2.8), 20-35
TAT 調和性 (SD)	47.7(11.4), 30-64	25.9(7.1), 16-45	31.7(2.8), 20-35
TAT 誠実性 (SD)	47.7(11.4), 30-64	25.9(7.1), 16-45	31.7(2.8), 20-35
BDNF-pre (SD)	3.3(4.9), 0.43-21.0	17.6(7.3), 5.6-31.4	15.1(5.7), 6.2-30
BDNF-post (SD)	3.7(4.8), 0.25-316.2	14.7(5.2), 5.8	18.4(10.5), 2-11
BDNF-pre/post (SD)	123.9(301.5), 0.28-1218.9	1.6(0.5), 1.2-2.0	3.3(1.5), 0.3-216.2
MRI所見 (線状病変) (n=64)	あり23.8%, なし36.3%, 不明3.9%	あり11.3%, なし32.2	あり61.5%, なし32.2
MRI所見 (線状病変) (n=64)	あり23.8%, なし36.3%, 不明3.9%	あり11.3%, なし32.2	あり61.5%, なし32.2

表2. 難治性うつ病の診断と治療についてのエキスパートコンセンサスガイドラインのまとめ

表2. 難治性うつ病の診断と治療についてのエキスパートコンセンサスガイドラインのまとめ
<p>CRITERION 1. 難治性うつ病の診断は以下の基準を満たす場合に行われるべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 2週間以上の治療のにもかかわらず十分な改善が見られない。 診断が正確である。 治療が適切である。 治療が継続されている。 治療が適切である。 治療が継続されている。 治療が適切である。 治療が継続されている。
<p>CRITERION 2. 難治性うつ病の診断は以下の基準を満たす場合に行われるべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 2週間以上の治療のにもかかわらず十分な改善が見られない。 診断が正確である。 治療が適切である。 治療が継続されている。 治療が適切である。 治療が継続されている。 治療が適切である。 治療が継続されている。
<p>CRITERION 3. 難治性うつ病に対する治療の選択は以下の基準に基づいて行われるべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療が適切である。 治療が継続されている。 治療が適切である。 治療が継続されている。 治療が適切である。 治療が継続されている。 治療が適切である。 治療が継続されている。

図2. 前方視研究の相関解析結果



ETI(幼少期トラウマ)、NEO-FFI(神経症傾向・外向性)は治療反応性の予測指標となる

II. 分担研究報告

分担研究報告書

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

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

研究要旨 多施設共同の未服薬うつ病患者を対象とした標準的薬物治療による前方視研究から、難治化の予測因子としては、生物学的要因としては血清コルチゾール値が、心理・社会的要因としては神経症傾向、外向性といった性格特性や幼少期のトラウマ体験などが関連していることが明らかになった。今回の前方視研究の結果とこれまで報告されている難治性うつ病に関するエビデンスを考え合わせても、難治性うつ病の診断と治療については十分な答えが得られない。そのため、これらの重大な臨床的問題に答えるため、国内のうつ病のエキスパートに対する調査から、コンセンサスを集約しガイドラインを作成した。今後、難治性うつ病を対象とした十分なエビデンスが集積されるまで、難治性うつ病の診断や治療に際して本ガイドラインの有用性が示唆される。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

<研究1；多施設共同前方視研究>

1) 研究デザイン

班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、

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 χ^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適切な選択である。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 χ^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1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。

C. 研究結果

<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、難治化率は 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 3; 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。

D. 考察

<研究 1; 多施設共同前方視研究>

一定の選択基準に従い登録されたうつ病に標準的な治療アルゴリズムに従い二段階の治療を行うと、最終的には 66%が寛解に達し、14%が寛解しなかったことから、標準的な治療アルゴリズムの有用性を支持されると同時に、標準的な治療アルゴリズムでは十分な対応ができない難治例が一定数の存在することが考えられた。

寛解例と難治例について心理・社会・生物学的要因について比較に関して、難治例の血清コルチゾール値が高い傾向にあった。その他の要因に関しては難治例の症例数が少ないこともあり、この検討では検出されなかった。

さらに、この血清コルチゾール値は治療後も難治群で高値であったことから、難治例で治療により改善されない視床下部-下垂体-副腎皮質系の亢進が推定された。相関解析の結果からは幼少期トラウマ体験が多いこと、神経症傾向が高いこと、外向性が低いことが、一般的な機能の改善と関連していることが明らかになった。

<研究 2; エキスパートコンセンサスガイドライン> (表 2)

調査結果を解析して治療法をランク付けした後、エキスパートによるこれらの推奨治療を利用者が使いやすいガイドラインに編集する作業を行った。好ましい選択肢と代替的な選択肢に分類しているが、これは概ね一次選択と上位二次選択に対応する。ガイドラインに 2 つ以上の治療法が示されている場合には、必ず平均得点の高い順に並んでいる。

GUIDLINE 1 難治性うつ病の診断および初期評価

難治性うつ病と診断する際のこれまでの治療経過(反応性)について、エキスパートは 2 種類以上の作用の異なる抗うつ薬および標準的な増強療法に無反応な場合を難治性うつ病とすることを推奨していた。

8 割強のエキスパートが、うつ病の初期評価には標準化した評価尺度が臨床的に有用である可能性があると考えている。エキスパートは、これらの尺度のうち HAM-D などの他者評価式抑うつ尺度が最も好ましいとし、次いで GAF などの他者評価式機能尺度や MGH などの難治性うつ病の評価尺度を用いることを推奨している。

難治性うつ病の初期評価として、エキスパートはこれまでの治療に対する反応性を評価することが最も重要としていた。また、これまでに受けてきた治療の種類、治療に対するアドヒアランス、併存する精神障害、今回のうつ

病エピソードの持続期間や重症度、生活・社会機能障害のレベル、併存する身体疾患、環境などについて評価することも同様に重要とみなしている。さらに、難治性うつ病に対する初期評価として、エキスパートは、リチウムや気分安定化作用のある抗てんかん薬を服用している場合には血中濃度を測定すること、甲状腺ホルモン検査、頭部MRI検査を推奨していた。

難治性うつ病に対する初期評価において注意すべき併存疾患として、エキスパートは、アルコールまたは物質の使用に関する問題が現在あるかどうか、うつ病を引起こし得る薬剤を使用しているかどうか、パーソナリティ障害、不安障害、身体表現性障害、脳血管障害、アルツハイマー病などの認知症、大脳基底核障害、神経内分泌障害、慢性疼痛があるかどうか評価することが重要であるとみなしていた。

難治性うつ病を診断する際には、エキスパートは、臨床症状として、興味、喜びの低下、精神運動性抑制、抑うつ気分、疲労感または気力の減退、思考力や集中力の減退または決断困難、死についての反復思考、無価値感または罪責感などに重きを置いている。また、臨床経過として慢性であること、臨床病像としては精神病性の特徴を重視している。

GUIDLINE 2 難治性うつ病に対する急性期治療ストラテジー

軽症の非精神病性難治性うつ病に対して、エキスパートは抗うつ薬による薬物療法と精神療法の併用を最善の治療として推奨している。重症の非精神病性難治性うつ病ならびに精神病性の難治性うつ病においては、薬物療法と精神療法の併用もしくは電気けいれん療法(ECT)を好ましい治療として推奨している。いずれの難治性うつ病においても、精神療法を単独で行うことは通常は推奨しないと回答している。

エキスパートは、二種類の作用の異

なる抗うつ薬に無反応な症例では、薬物療法として抗うつ薬とリチウムあるいは非定型抗精神病薬の併用を好ましい治療として推奨している。抗うつ薬に関して軽症の非精神病性難治性うつ病に対して、これまで使用していない場合には、エキスパートはパロキセチンとミルナシブランを、重症の非精神病性ならびに精神病性の難治性うつ病においては、クロミプラミン、アモキサピン、アミトリプチリンを好ましい治療として推奨している。非定型抗精神病薬に関してエキスパートは、オランザピンとクエチアピンの使用を推奨している。

抗うつ薬の用量に関しては、全ての抗うつ薬に関して少量より開始し6週間後には至適用量とすること、また一部の抗うつ薬では最終的には最高用量を試みることを推奨している。また、適切な服用期間について、反応がほとんど、または全くみられない場合には、最短で約3週間、最長で約6週間待つて処方を変更し、部分的反応がみられる場合には、最短で約5週間、最長で約8週間待つて処方を変更することを推奨している。

これまで使用していない抗うつ薬で治療をはじめた難治性うつ病が、適切な用量で適切な期間使用したにもかかわらず、反応がほとんど、または全くみられない場合には抗うつ薬を変更するか、または増強薬の併用の二つの選択肢を推奨している。また、部分的反応がみられる場合には、増強薬の併用を一次選択として推奨している。抗うつ薬を変更する際には、これまで使用していない場合にはアモキサピンとクロミプラミンの使用を推奨している。増強薬としてエキスパートはリチウムあるいは非定型抗精神病薬の併用を推奨している。

エキスパートは、難治性うつ病患者に対する心理社会的介入の選択では、認知行動療法を最も推奨しており、次