

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。

E. 結論

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。

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、日域広昭、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、日域広昭、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)

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

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

GUIDLINE 1 難治性うつ病の診断および初期評価

難治性うつ病の診断

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

難治性うつ病の評価尺度

HAM-Dなどの他者評価式抑うつ尺度

GAFなどの他者評価式機能尺度

MGHなどの難治性うつ病の評価尺度

難治性うつ病の初期評価

これまでの治療に対する反応性を評価

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・併存する身体疾患

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

環境

リチウムや気分安定化作用のある抗うつ薬を服用している場合には血中濃度

甲状腺ホルモン検査

頭部MRI検査

併存する疾患の鑑別

アルコールまたは物質の使用に関する障害

うつ病を引起こし得る薬剤を使用

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

神経内分分泌障害

慢性的疼痛

難治性うつ病で重視する臨床症状・臨床特徴

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

慢性的経過

精神病性的特徴

GUIDLINE 2 難治性うつ病に対する急性期治療戦略

重症度、病像による急性期治療戦略

軽症の非精神病的難治性うつ病

薬物療法と精神療法の併用

抗うつ薬：パロセチン、ミルナシブラン

重症の非精神病的あるいは精神病的難治性うつ病

薬物療法と精神療法の併用あるいはECT

抗うつ薬：クロミプラミン、アモキシタピン、アミトリアチリン

治療反応性による薬物療法

抗うつ薬による急性期治療に反応がほとんどまたは全くみられない場合

抗うつ薬の変更/増強薬の併用

部分的反応がみられる場合

増強薬の併用

抗うつ薬の変更：アモキシタピン、クロミプラミン

増強薬の併用：リチウム、非定型抗精神病薬（オランザピン、クエチアピン）

精神療法・心理社会的介入

精神療法：認知行動療法、支持的治療

心理社会的介入：心理教育、家族面接

治療転換の評価

患者の機能障害のレベル（GAFなどの他者評価式機能尺度）

うつ症状の重症度（HAM-Dなどの他者評価式抑うつ尺度）

自殺念慮の存在と重症度（HAM-Dなどの他者評価式抑うつ尺度）

自殺念慮の存在と重症度（HAM-Dなどの他者評価式抑うつ尺度）

GUIDLINE 3 難治性うつ病に対する継続/維持治療戦略

難治性うつ病が寛解した場合の抗うつ薬の用法・用量

急性期治療で有効であった用量

エピソード初回：1年間維持

エピソード2回：2年以上維持

エピソード3回以上：3年以上維持

ECTにより難治性うつ病が寛解した場合

ECT中に使用していた抗うつ薬を継続し、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や、ECTによる継続/

維持治療の実施

増強療法により難治性うつ病が寛解した場合

リチウム：1年以上併用

非定型抗精神病薬：6ヶ月以上併用

ドパミン作動薬：6ヶ月以上併用

9ポイント尺度評価

治療選択

- 9=きわめて適切:最善の治療
- 1=きわめて不適切:決して行わない治療

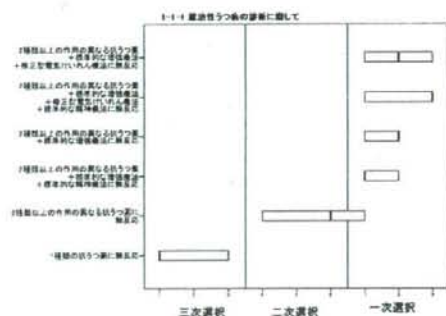
診断

- 9=非常に重視する/非常に適切である
- 1=まったく重視しない/まったく適切でない

9点評価尺度で得点をつけた選択肢のデータ解析

- コンセンサスの程度
 - 各項目ごとに、適切性の3つの範囲(1~3点、4~6点、7~9点)に対する得点の分布について χ^2 乗検定を行った。
 - 正規分布に従う場合コンセンサスなし
- 調査結果の表示(次スライドに例を出す)
 - 平均値と95%信頼区間(CI)を算出
 - CIの下限が6.5以上...一次選択
 - 3.5以上...二次選択
 - 一次選択の範囲内で、エキスパートの50%以上が9点をつけた選択肢を「最善の選択」に分類
- 欠損値について
 - 欠損値の項目がある場合、その評価事項から除外
 - 各評価事項ごとに有効回答数を表示

(例)1 信頼区間の下限の位置により選択を決定する



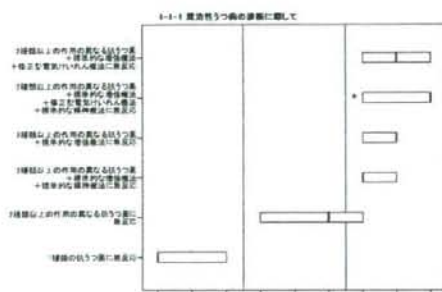
(例)2 各項目の得点平均値と、回答者が選択した割合を示す

	平均(SD)	単位: %			
		最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
1種類の抗うつ薬に無反応	2.15(1.62)	0	2	11	87
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬に無反応	5.53(2.39)	15	45	29	1
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬+標準的な増強療法に無反応	7.13(1.81)	19	78	3	0
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬+標準的な増強療法+修正型電気けいれん法に無反応	7.70(1.78)	43	87	8	0
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬+標準的な増強療法+標準的な精神療法に無反応	7.04(1.69)	21	75	17	8
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬+標準的な増強療法+標準的な精神療法に無反応	7.66(2.04)	55	83	8	9

回答者の50%以上が最高得点をつけた項目

1-1-1 難治性うつ病の診断に際して

- 難治性うつ病と診断する際に重視するこれまでの治療経過(反応性)について、適切かどうか評価してください。

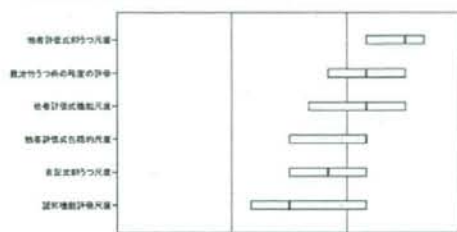


1-1-1 難治性うつ病の診断に際して 有効回答: 82

	平均(SD)	単位: %			
		最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
1種類の抗うつ薬に無反応	2.1(1.8)	49	89	5	0
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬+標準的な増強療法+修正型電気けいれん法に無反応	7.7(2.1)	29	83	9	10
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬+標準的な増強療法に無反応	7.2(1.7)	19	78	17	5
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬+標準的な増強療法+標準的な精神療法に無反応	7.1(1.8)	30	77	15	9
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬に無反応	5.5(2.4)	11	45	31	24
1種類の抗うつ薬に無反応	2.0(1.4)	0	1	8	90

1-1-2 評価尺度・評価すべき項目

- 難治性うつ病の初期評価の際に、標準化した評価尺度は臨床的に有用であると考えますか？
- 有用である…69名、有用でない…14名、無記入…1名
- 「はい」と答えた方…難治性うつ病に対する初期評価の一環として、下記のタイプの尺度を使用することが適切かどうか評価してください。

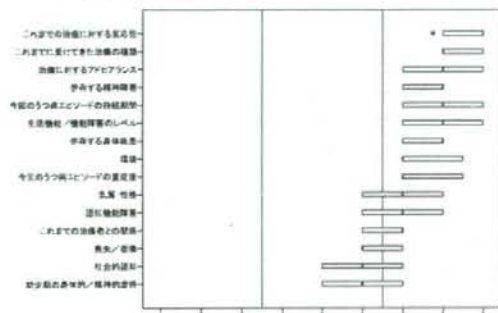


1-1-2 評価すべき項目 有効回答:67(有用であると答えたうち)

評価尺度	平均(SD)	調査の範囲	一次選択	二次選択	三次選択
他者評価式抑うつ尺度 (HAM-D, MADRASなど)	3.7(1.0)	26	26	4	0
難治性うつ病の程度の評価 (MORISなど)	6.8(1.7)	19	60	37	3
他者評価式機能尺度 (GAFなど)	6.7(1.3)	9	63	35	1
他者評価式包括的尺度 (CGIなど)	6.3(1.5)	3	53	43	4
自己抑うつ尺度 (SDS, RDIなど)	6.2(1.4)	4	45	52	3
認知機能評価尺度 (MMSEなど)	5.3(2.0)	6	26	49	25

1-1-3 難治性うつ病と診断した場合に評価すべき項目は

- 難治性うつ病に対する初期評価の一環として、下記の各項目を評価することが適切かどうか評価してください。

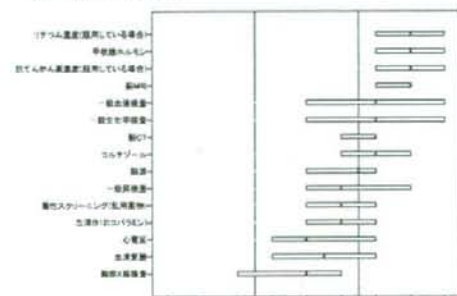


1-1-3 難治性うつ病と判断した場合に評価すべき項目は 有効回答:79

項目	平均(SD)	調査の範囲	一次選択	二次選択	三次選択
これまでの治療に対する反応性	8.3(5.8)	0-30	26	1	0
これまで受けてきた治療の種類	8.3(5.8)	46	39	1	0
治療に対するアドヒアランス	7.8(1.2)	35	36	7	2
十分な睡眠時間	7.3(1.2)	24	31	12	1
現在のうつ病エピソードの持続期間	7.3(1.2)	28	41	13	0
生活機能/機能障害のレベル	7.8(1.2)	29	36	14	0
十分な身体疾患	7.8(1.4)	23	42	16	2
治療	7.3(1.3)	23	38	23	1
現在のうつ病エピソードの重症度	7.3(1.3)	23	37	22	1
家族/性格	7.8(1.3)	19	30	28	2
認知機能障害	6.8(1.3)	18	65	53	2
これまでの治療者の経験	6.8(1.7)	12	46	28	6
教育/職業	6.8(1.5)	11	46	31	4
社会的認知	6.2(1.4)	7	43	30	4
十分な身体的/精神的虐待	6.1(1.5)	4	39	36	5

1-1-4 検査/臨床検査

- 難治性うつ病の初期評価に、下記の検査または臨床検査を含めることが適切かどうか評価してください。

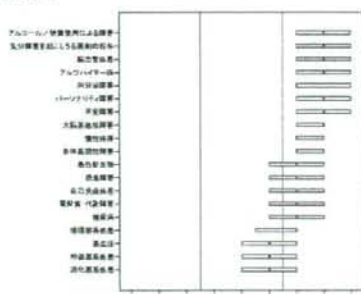


1-1-4 検査/臨床検査 有効回答:82

検査項目	平均(SD)	調査の範囲	一次選択	二次選択	三次選択
リチウム濃度(服用している場合)	8.8(1.2)	39	32	4	1
甲状腺ホルモン	7.8(1.3)	36	42	7	1
脳内アミン濃度(服用している場合)	7.3(1.4)	29	43	19	1
脳MRI	7.3(1.2)	22	34	14	1
一般血液検査	6.8(2.1)	27	46	22	12
脳脊髄液検査	6.8(2.1)	27	45	23	12
脳CT	6.3(1.3)	7	45	33	2
コルチゾール	6.8(1.8)	14	43	31	6
脳波	6.3(1.8)	11	33	46	22
一般尿検査	6.1(2.2)	18	46	40	14
遺伝子検査(セロトニン/ドパミン関連)	6.8(1.8)	12	38	34	9
血清トリプトファン/5-HTP	5.5(1.8)	4	28	38	14
心電図	5.8(2.1)	6	33	47	22
血液検査	5.8(1.8)	4	25	37	18
神経伝達物質	5.1(2.1)	6	33	51	27

1-2 併存症

- 難治性うつ病と様々な疾患は併存する場合があります。難治性うつ病に対する初期評価の一部として、下記の併存症に対する評価を行うことが適切かどうか評価してください。

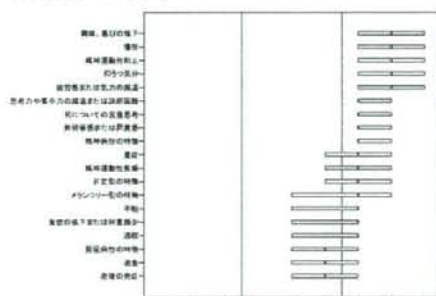


1-2 併存症 有効回答: 79

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
アルコール/物質使用による障害	8.0(2.0)	41	26	0	2
気分障害を伴うしるしを基調の発作	8.0(1.1)	40	13	7	0
臨床管見	7.9(1.0)	35	34	6	0
アルツハイマー病	7.8(1.2)	37	56	10	0
内分泌障害	7.8(1.1)	38	92	7	0
パーキンソン病	7.6(1.4)	27	90	7	2
不安障害	7.6(1.4)	31	87	12	1
大脳基底核障害	7.3(1.3)	24	83	13	0
慢性疼痛	7.2(1.5)	20	80	17	2
身体障害性障害	7.2(1.4)	18	77	20	2
慢性腎臓病	7.0(1.6)	20	70	28	2
糖尿病	7.0(1.5)	19	73	28	1
自己免疫疾患	7.0(1.4)	19	64	36	0
電解質 代謝障害	6.8(1.9)	23	63	31	0
癌	6.7(1.8)	17	60	36	4
循環器系疾患	6.4(1.8)	11	34	42	4
高血圧	6.4(1.6)	13	46	51	4
呼吸器系疾患	6.4(1.6)	7	49	47	4
消化器系疾患	6.2(1.6)	10	43	52	4

1-3 臨床症状、臨床特徴

- 難治性うつ病を診断する際に、最も重要と思われる症状や臨床症状に最も高い得点をつけてください。



1-3 臨床症状、臨床特徴 有効回答: 73

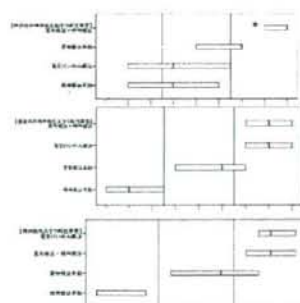
	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
興味、喜びの低下	7.7(1.5)	46	84	16	0
疲労	7.7(1.1)	34	89	11	0
精神運動性抑制	7.6(1.3)	31	84	16	0
朝うつ気分	7.6(1.7)	42	80	18	3
疲労感または精力の減退	7.3(1.3)	28	86	14	0
思考力や集中力の減退または決断困難	7.3(1.3)	24	79	23	0
死についての反復思考	7.3(1.3)	24	78	23	0
睡眠継続または悪化	7.3(1.3)	23	78	23	0
精神症状の特徴	7.2(1.2)	23	76	21	3
憂鬱	7.2(1.3)	24	72	27	1
精神運動性亢進	7.0(1.3)	14	74	25	1
不安定の特徴	6.8(1.3)	14	71	26	3
マンローリー型の特徴	6.6(1.5)	13	52	46	3
平感	6.6(1.5)	11	63	35	1
食欲の低下または体重減少	6.4(1.5)	11	52	46	3
夜間	6.1(1.7)	8	51	41	8
気分変動の中等	6.1(1.8)	8	49	42	8
過食	6.0(1.7)	8	40	54	6
昼夜の覚醒	5.6(1.5)	1	38	54	9

2. 急性期治療戦略および薬剤の選択

- 以下の質問では、2種類以上の作用の異なる抗うつ薬に無反応で、現在大うつ病エピソード(DSM-IV-TR)の基準を満たす症例を“難治性うつ病”と考えて回答されています。

2-1-1 難治性うつ病: 初期戦略

- 難治性うつ病に対する初期治療として、下記の全体的アプローチの適切性をランク付けしてください。

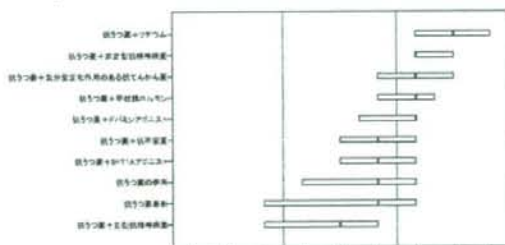


2-1-1 難治性うつ病：初期ストラテジー 有効回答：83

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
【重症の非精神薬性うつ病性障害】					
薬物療法＋精神療法	8.2(1.0)	75	75	5	0
電気けいれん療法	4.4(2.5)	4	25	31	43
薬物療法単独	6.1(2.1)	7	55	29	16
精神療法単独	4.3(2.3)	4	22	34	45
【重症の非精神薬性うつ病性障害】					
薬物療法＋精神療法	7.7(1.8)	45	34	11	5
電気けいれん療法	7.5(1.2)	28	52	18	0
薬物療法単独	5.5(2.3)	6	43	34	23
精神療法単独	2.7(2.0)	0	6	19	75
【精神薬性うつ病性障害】					
電気けいれん療法	8.1(1.0)	46	93	7	0
薬物療法＋精神療法	7.4(2.0)	41	82	11	7
薬物療法単独	5.7(2.4)	11	48	29	23
精神療法単独	2.4(2.0)	0	5	19	76

2-1-2 難治性うつ病：薬剤の選択

難治性うつ病を治療するために薬物療法を用いることを仮定します。初期薬物療法ストラテジーとして、下記の各選択肢の適切性をランク付けして下さい

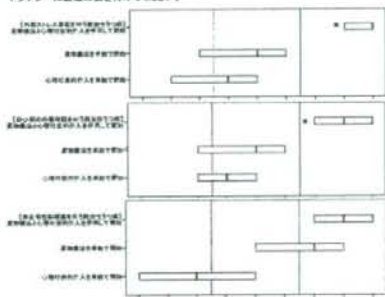


2-1-2 難治性うつ病：薬剤の選択 有効回答：82

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
抗うつ薬＋リチウム	7.7(1.1)	29	86	14	0
抗うつ薬＋非定型精神薬	7.3(1.2)	16	82	18	0
抗うつ薬 ＋気分安定化作用のある抗てんかん薬	7.0(1.3)	14	69	31	0
抗うつ薬＋甲状腺ホルモン	6.7(1.4)	12	61	36	2
抗うつ薬＋D/レニアゴニスト	6.5(1.5)	6	60	35	5
抗うつ薬＋抗不安薬	6.0(1.8)	7	46	40	14
抗うつ薬＋5HT1Aアゴニスト	5.8(1.6)	6	35	55	10
抗うつ薬の併用	5.5(2.1)	6	38	38	24
抗うつ薬単剤	5.4(2.4)	12	37	35	28
抗うつ薬＋定型精神薬	4.7(1.9)	4	13	53	34

2-2-1,2,3 外部ストレス要因・幼少期の外傷体験・無症候性脳梗塞を伴う難治性うつ病

外部ストレス要因(配偶者の死、金融的な問題、重要な医学的疾患や診断など)の頻りが大きいと思われる難治性うつ病、幼少期の外傷体験を伴う難治性うつ病、無症候性脳梗塞を伴う難治性うつ病に別して、上記の各症候群でも、考えもストラテジーに最善な薬物を選び、最も不適切であると考えもストラテジーに最善の薬物を選びました。

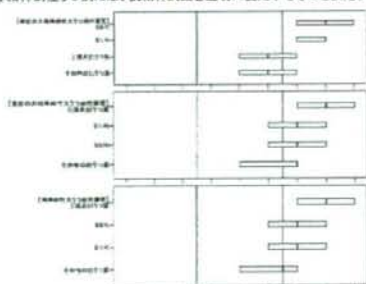


2-2-1,2,3 外部ストレス要因・幼少期の外傷体験・無症候性脳梗塞を伴う難治性うつ病 有効回答：80

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
【外部ストレス要因を伴う難治性うつ病】					
薬物療法＋心理社会的介入を併用して開始	8.3(1.0)	96	96	4	0
薬物療法を単独で開始	4.4(2.2)	3	15	49	36
心理社会的介入を単独で開始	3.9(2.0)	0	10	40	50
【幼少期の外傷体験を伴う難治性うつ病】					
薬物療法＋心理社会的介入を併用して開始	8.1(1.0)	90	90	10	0
薬物療法を単独で開始	4.7(2.2)	4	23	42	35
心理社会的介入を単独で開始	3.9(1.9)	1	11	43	46
【無症候性脳梗塞を伴う難治性うつ病】					
薬物療法＋心理社会的介入を併用して開始	7.4(1.4)	32	76	23	1
薬物療法を単独で開始	6.4(2.2)	18	56	30	13
心理社会的介入を単独で開始	3.1(1.9)	0	4	34	62

2-3 臨床病型による抗うつ薬の選択

臨床病型の異なる難治性うつ病に対する初期治療として、有効性と忍容性の両方を考慮しながら、下記のタイプの抗うつ薬の適切性をランク付けして下さい。精神薬性うつ病には、抗精神病薬を適切に使用するものと仮定します。

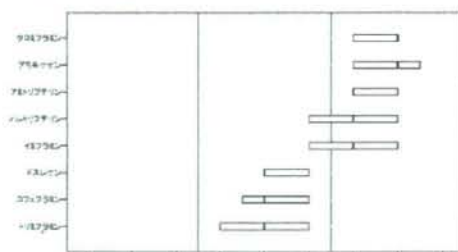


2-3 臨床病型による抗うつ薬の選択 有効回答:82

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
【軽症の非精神病的うつ病性障害】					
SSRI	7.7(1.4)	37	87	11	2
SNRI	7.5(1.3)	24	85	12	2
三環系抗うつ薬	6.0(1.8)	8	48	37	14
その他の抗うつ薬	5.9(1.7)	2	46	41	12
【重症の非精神病的うつ病性障害】					
三環系抗うつ薬	7.8(1.1)	33	89	11	0
SNRI	6.8(1.7)	15	69	23	8
SSRI	6.8(1.9)	18	70	20	10
その他の抗うつ薬	6.2(1.6)	6	51	39	10
【精神病的うつ病性障害】					
三環系抗うつ薬	7.7(1.2)	34	84	16	0
SSRI	6.6(2.1)	17	66	23	11
SNRI	6.5(1.9)	12	60	29	11
その他の抗うつ薬	6.2(1.7)	9	49	41	10

2-4-1 三環系抗うつ薬(TCA)の選択

- 難治性うつ病を治療するためにTCAを使用することと仮定して、有効性と忍容性の両方を考慮しながら、下記のTCAをまだ使用していないとして適切性をランク付けしてください。

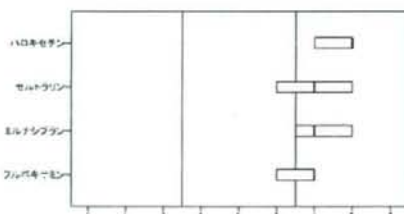


2-4-1 三環系抗うつ薬(TCA)の選択 有効回答:79

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
クロミプラミン	7.6(1.1)	22	91	9	0
アモキサピン	7.5(1.3)	25	88	10	2
アミトリアジン	7.1(1.5)	13	76	23	1
ノルトリプチリン	7.0(1.3)	13	72	28	0
イミプラミン	6.8(1.4)	8	65	34	1
ドスレピン	5.4(1.8)	7	23	61	17
ロフェプラミン	5.2(1.6)	1	20	66	13
トリミプラミン	5.2(1.7)	2	21	62	17

2-4-2 SSRI/SNRIの選択

- 難治性うつ病を治療するためにSSRI/SNRIを使用することと仮定して、有効性と忍容性の両方を考慮しながら、下記のSSRI/SNRIをまだ使用していないとして適切性をランク付けしてください。

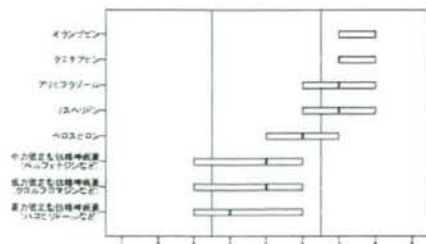


2-4-2 SSRI/SNRIの選択 有効回答:83

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
ハロキセチン	7.3(1.7)	23	80	14	6
セルトラリン	6.9(1.5)	12	70	25	5
エルナシプラン	6.8(1.7)	12	75	17	8
フルボキサミン	6.5(1.7)	5	61	29	10

2-4-3 抗精神病薬の選択

- 難治性うつ病を治療するためにTCAを使用することと仮定して、有効性と忍容性の両方を考慮しながら、下記のTCAをまだ使用していないとして適切性をランク付けしてください。

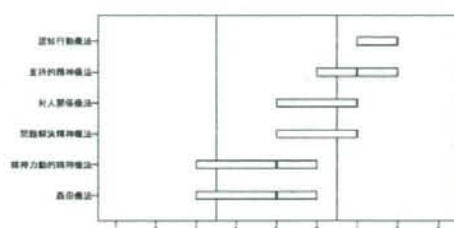


2-4-3 抗精神病薬の選択 有効回答:83

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
オランザピン	7.6(1.1)	22	90	7	2
ケエチアピン	7.1(1.3)	15	77	20	2
アリピプラゾール	7.0(1.5)	20	67	28	5
リスペリドン	7.0(1.3)	10	70	27	4
ペロスピロン	6.0(1.2)	2	36	59	3
中力安定型抗精神病薬(ペルフェナジンなど)	4.8(1.7)	0	17	55	28
低力安定型抗精神病薬(クロルプロマジンなど)	4.6(1.6)	0	7	65	28
高力安定型抗精神病薬(ハロピリドールなど)	4.3(1.8)	0	11	51	39

2-5-1 精神療法の技法の選択

- 難治性うつ病に対する1つの治療法として、有効性と患者への許容性の両方を考慮しながら、下記の精神療法の技法の適切性をランク付けしてください。

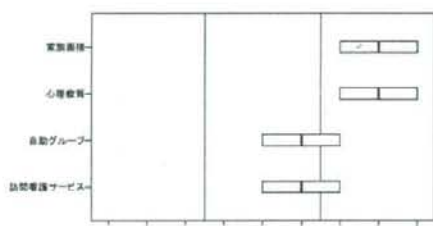


2-5-1 精神療法の技法の選択 有効回答:82

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
認知行動療法	7.3(1.6)	20	82	13	5
支持的療法	7.0(1.6)	20	70	27	4
対人関係療法	6.1(1.8)	5	51	37	12
問題解決療法	6.1(1.6)	1	52	39	10
精神力動的療法	4.6(1.9)	1	15	54	32
森田療法	4.5(1.7)	0	13	52	35

2-5-2 心理社会的介入の選択

- 難治性うつ病に対する臨床的管理の一部として、下記の心理社会的介入の適切性をランク付けしてください。



2-5-2 心理社会的介入の選択 有効回答:83

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
家族面接	7.8(1.2)	33	90	10	0
心理教育	7.7(1.2)	34	89	11	0
自助グループ	6.0(1.8)	6	42	48	10
訪問看護サービス	6.0(1.5)	5	35	58	7

2-6-1 抗うつ薬の適切な用量

- 難治性うつ病に抗うつ薬を確実に適切に試すには、どの程度の用量が必要ですか？各抗うつ薬の平均1日用量を記載してください。

	使用すると答えたエキスパート	初回用量 (mg/day)	6週後の用量 (mg/day)	最終用量 (mg/day)
クロミプラミン	94%	40.7	142.9	188.3
アモキシタリン	90%	56.1	145.4	201.3
アリピプラゾール	89%	44.6	142.4	186.3
パロキセチン	81%	13.4	36.3	41.0
ミルタプラミン	77%	44.9	114.9	143.3
イミプラミン	76%	44.6	140.9	195.6
フルボキサミン	73%	58.3	158.3	211.4
セルトラミン	70%	47.5	94.8	112.0
ノルトリプチン	70%	43.9	123.2	151.4
ミアンセリン	51%	18.1	47.9	59.0
マプロチリン	43%	37.5	100.3	121.1
トラゾドン	32%	53.5	141.5	193.5
ドスレピン	20%	45	115	141.7
ロフェプラミン	17%	38.8	115.4	130.8
セザギタリン	17%	2.2	8.7	9.1
トリメプラミン	12%	50	128.6	190.4

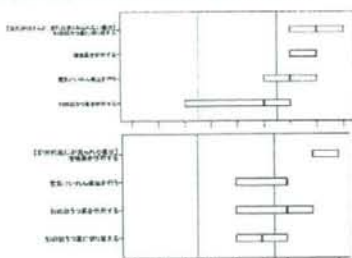
2-6-2 抗うつ薬の適切な施行期間 有効回答: 83

- 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、十分な反応を示していない場合、どれくらい待ってから処方を変更しますか？
- その平均最長週数と最長週数を記載してください。
- 治療の反応性によって別々に回答してください。

	最長週数 (average)		(min)	(max)	最長週数 (average)		(min)	(max)
	(average)	(min)			(average)	(min)		
反応がほとんど、または全くみられない場合	2.9	1	8	6.0	1	24		
部分的反応が見られる場合	4.6	2	12	8.4	1	32		

2-7-1 抗うつ薬に対する不十分な反応

- 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、十分な反応を示していない場合、次に行う治療ステップの適切性をランク付けしてください。
- これまでの治療の反応性によって別々に回答してください。

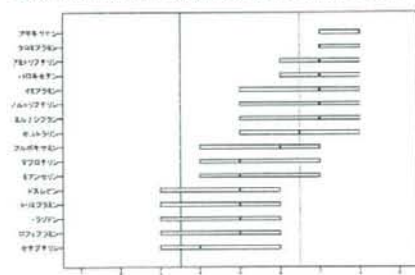


2-7-1 抗うつ薬に対する不十分な反応 有効回答: 81

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
【反応がほとんど、または全くみられない場合】					
別の抗うつ薬に切り替える	7.4(1.9)	34	31	13	6
増強薬を併用する	7.3(1.6)	23	24	18	6
電気けいれん療法を行う	6.7(1.5)	16	60	38	2
別の抗うつ薬を併用する	5.0(2.1)	1	28	43	29
【部分的反応が見られる場合】					
増強薬を併用する	8.1(1.0)	42	37	7	0
電気けいれん療法を行う	6.3(1.6)	10	50	45	5
別の抗うつ薬を併用する	6.1(2.2)	6	57	29	14
別の抗うつ薬に切り替える	5.7(1.9)	4	39	45	16

2-7-2 抗うつ薬に対する無反応

- 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、反応がほとんど見られないので別の抗うつ薬に切り替えることにします。下記の抗うつ薬の適切性をランク付けしてください。

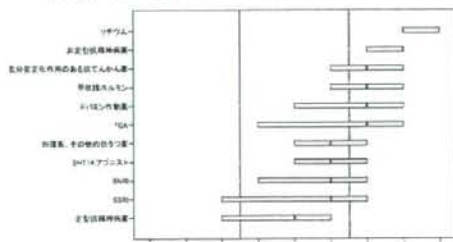


2-7-2 抗うつ薬に対する無反応 有効回答: 79

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
アモキシピリン	7.3(1.3)	20	82	15	4
クロキサレン	7.3(1.4)	21	83	16	1
アリゾピラジン	6.8(1.7)	30	64	31	5
パロキセチン	6.7(2.1)	20	80	29	14
イミプラミン	6.6(1.8)	13	59	36	5
フルトピラジン	6.6(2.4)	17	62	23	15
ミルタシプリン	6.3(2.1)	12	58	28	16
セルトラリン	6.0(2.2)	7	51	31	19
フルボキサミン	3.6(2.2)	7	41	37	22
マプロチリン	5.4(1.8)	4	28	29	12
ビアンセリン	5.2(1.9)	1	29	30	21
ドスレピン	4.7(1.9)	4	14	26	20
トリスプラミン	4.6(1.8)	3	14	17	20
トラゾドン	4.6(2.0)	1	16	34	30
ロフェプラミン	4.4(1.8)	1	13	36	31
セサプラリン	4.1(2.0)	1	10	49	41

2-7-3 抗うつ薬に対する部分的反応

- 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、部分的な反応が見られています。さらにより反応を得るために、別の薬剤を追加して抗うつ薬の作用を増強します。
- 下記の抗うつ薬または増強薬の適切性をランク付けしてください。



2-7-3 抗うつ薬に対する部分的反応 有効回答:81

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
リチウム	8.1(1.0)	45	54	6	0
非定型抗精神病薬	7.4(1.4)	18	81	17	3
気分安定薬外用のある抗てんかん薬	7.0(1.3)	13	70	30	0
準安定薬	6.9(1.4)	12	70	30	0
リチウム併用薬	6.4(1.1)	4	37	39	4
TCA	6.0(2.1)	5	37	23	20
抗てんかん薬、その他の抗うつ薬	5.7(1.3)	1	41	41	17
5HT1Aアゴニスト	5.6(1.8)	1	33	25	12
SSRI	5.4(2.1)	0	40	40	21
SSRI	5.3(2.2)	1	36	38	26
覚醒剤精神薬	4.3(1.8)	0	9	34	38

抗うつ薬と併用

	回答数	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
経路薬補乳剤療法	69	6.3(1.7)	4	51	43	6
光療法	74	6.1(1.6)	8	41	53	7
新薬療法	72	5.1(1.9)	1	22	57	21
カルシウム拮抗薬	67	4.5(1.6)	0	7	67	25
トピラメート	65	4.9(2.1)	5	23	52	25
ギャバベンチン	67	4.9(2.1)	3	22	54	24
シロスタゾール	59	5.2(2.0)	2	29	54	17
アスピリン	60	4(1.7)	0	5	37	38
メタニオン	61	4.8(1.7)	2	13	66	21
3脂質療法	63	4.6(1.9)	0	16	60	24
セント・ジョーンズ・ワート	61	4(2.0)	0	8	51	41
性ホルモン	67	5.0(1.8)	0	22	57	21

2-9-1 転帰の評価 有効回答:78

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
機動障害(能力障害)のレベル	8.1(0.9)	40	78	2	0
うつ症状の重症度	7.6(1.3)	27	87	9	3
自殺念慮の存在と重症度	7.5(1.3)	23	85	14	1
周囲のサポートの必要性	6.8(1.1)	8	60	40	0

2-8 難治性うつ病に対する補足的治療または新規療法

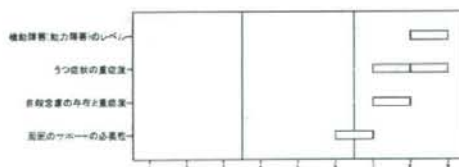
- 難治性うつ病の治療に下記の選択肢を含めることが適切かどうか、1)単独で使用した場合と、2)抗うつ薬と併用した場合で別々に評価してください。
- よく知らないために評価できない項目は無記入。

単独で使用

	回答数	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
経路薬補乳剤療法	68	5.4(1.8)	1	28	60	12
光療法	74	4.9(1.9)	1	24	47	28
新薬療法	73	4.3(1.8)	1	11	52	37
カルシウム拮抗薬	66	3.7(1.6)	0	5	50	45
トピラメート	66	4.3(2.0)	2	14	48	38
ギャバベンチン	67	4.1(2.0)	1	12	43	45
シロスタゾール	59	4.4(1.9)	0	12	54	34
アスピリン	60	3.4(1.4)	0	0	45	55
メタニオン	63	4.0(1.7)	0	6	37	37
3脂質療法	64	4.0(1.9)	0	9	56	34
セント・ジョーンズ・ワート	62	3.7(1.8)	0	5	48	47
性ホルモン	67	4.2(1.8)	0	9	58	33

2-9-1 転帰の評価

- 難治性うつ病に行った治療全体の転帰として、下記の選択肢に焦点を合わせる事が重要かどうか、評価してください。あなたが最も重要であると考える転帰に最高得点をつけてください。



2-9-2 評価尺度・評価すべき項目

- 難治性うつ病治療に対する反応を評価する際に、標準化した評価尺度は臨床的に有用であると思いますか？
- 有用である...71名、有用でない...10名、無記入...3名
- 「はい」と答えた方...難治性うつ病治療に対する反応を評価する際に、下記のタイプの尺度を使用することが適切かどうか評価してください。



2-9-2 評価すべき項目
有効回答:71(有用であると答えたうち)

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
他者評価式抑うつ尺度 (HAM-D, MADRASなど)	7.8(1.1)	33	92	7	1
他者評価式機能尺度 (GAFなど)	6.9(1.6)	14	68	29	3
自己評価抑うつ尺度 (SDS, BDIなど)	6.4(1.3)	7	51	46	3
他者評価式包括的尺度 (COIなど)	6.4(1.4)	1	53	44	3

3. 難治性うつ病の継続および維持治療のためのストラテジー

- 以下の質問では、2種類以上の作用の異なる抗うつ薬に無反応で、現在大うつ病エピソード(DSM-IV-TR)の基準を満たす症例を「難治性うつ病」と考えて回答されています。

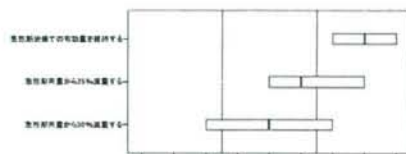
3-1-1 治療の継続 / 維持期間

- 抗うつ薬を中心とした治療(薬物療法)が奏効し、現在は寛解状態にある難治性うつ病の患者に対し、治療を続ける期間として最も適切であると考える期間にチェックを入れてください。これまでに発生したうつ病エピソードの回数によって回答してください。

期間	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
1ヶ月未満																					
1ヶ月以上2ヶ月未満																					
2ヶ月以上3ヶ月未満																					
3ヶ月以上6ヶ月未満																					
6ヶ月以上1年未満																					
1年以上2年未満																					
2年以上3年未満																					
3年以上																					

3-1-2 継続 / 維持治療の用量レベル

- うつ病エピソードが寛解し、治療の継続 / 維持期に入っている難治性うつ病に対して、採用すべき下記の用量ストラテジーの適切性をランク付けしてください。

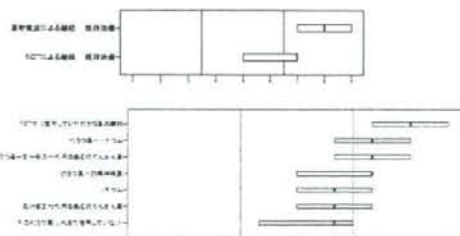


3-1-2 継続 / 維持治療の用量レベル 有効回答:83

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
急性期治療での有効量を維持する	7.9(1.3)	46	88	12	0
急性期用量から25%減量する	6.1(2.0)	5	49	36	14
急性期用量から50%減量する	4.7(2.4)	8	28	36	36

3-2-1,2 電気けいれん療法(ECT)後の継続 / 維持治療

- ECTが奏効し現在寛解している難治性うつ病患者に対し、継続 / 維持治療のための下記の全体的ストラテジーについて、適切性をランク付けしてください。
- また、継続 / 維持治療に薬物療法を用いることとした場合、下記の選択肢の適切性をランク付けしてください。



3-2-1,2 電気けいれん療法(ECT)後の継続/維持治療有効回答:79

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
薬物療法による継続/維持治療	7.8(1.1)	30	72	8	0
ECTによる継続/維持治療	6.2(1.9)	10	53	34	13

【薬物療法による場合】	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
ECT中に使用していた抗うつ薬の継続	7.7(1.3)	28	84	15	1
抗うつ薬+リチウム	7.0(1.7)	19	72	25	4
抗うつ薬+気分安定化作用のある抗てんかん薬	6.5(1.6)	7	55	41	4
抗うつ薬+抗精神病薬	6.2(1.8)	5	31	39	11
リチウム	6.0(1.8)	7	40	30	10
気分安定化作用のある抗てんかん薬	5.5(1.8)	5	27	58	15
別の抗うつ薬	5.1(1.9)	1	26	51	23

3-3-2 抗精神病薬による治療期間

- 抗うつ薬と抗精神病薬の併用治療を受け、現在寛解している難治性うつ病患者に対し、症状寛解後に抗精神病薬をどれくらい続けるか、もっとも適切であると考える期間にチェックを入れてください。

抗うつ薬と抗精神病薬の併用治療を受け現在寛解している難治性うつ病患者に対する抗精神病薬による治療継続/維持期間	
症状が寛解した時点で抗精神病薬を中止する	
1-2ヶ月間	3 (4%)
3ヶ月間	8 (10%)
6ヶ月間	14 (18%)
1年間	21 (27%)
>1年間	34 (43%)

3-3-1 リチウムによる治療期間

- リチウムの増強治療を受け、現在寛解している難治性うつ病患者に対し、症状寛解後にリチウムをどれくらい続けるか、もっとも適切であると考える期間にチェックを入れてください。

リチウムの増強治療を受け現在寛解している難治性うつ病患者に対するリチウムによる治療継続/維持期間	
症状が寛解した時点でリチウムを中止する	
1-2ヶ月間	1 (1%)
3ヶ月間	7 (9%)
6ヶ月間	11 (14%)
1年間	49 (62%)
>1年間	89 (113%)

3-3-3 ドパミン作動薬による治療期間

- ドパミン作動薬の増強治療を受け、現在寛解している難治性うつ病患者に対し、症状寛解後にドパミン作動薬をどれくらい続けるか、もっとも適切であると考える期間にチェックを入れてください。

ドパミン作動薬の増強治療を受け現在寛解している難治性うつ病患者に対するドパミン作動薬による治療継続/維持期間	
症状が寛解した時点でドパミン作動薬を中止する	
1-2ヶ月間	3 (5%)
3ヶ月間	8 (12%)
6ヶ月間	15 (23%)
1年間	20 (29%)
>1年間	38 (55%)

分担研究報告書

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学的研究

研究分担者 森信 繁 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学） 准教授

研究要旨 うつ病の難治化を含めた抗うつ薬への治療反応性を予測可能とする、生物学的マーカーを解析する目的で、BDNF 遺伝子の exon 1 の上流のコア領域にある CpG アイランド内のシトシン・メチル化を、MassARRAY システム (SEQUENOM) を用いた質量分析法で行い、BDNF 遺伝子プロモーターのメチル化の解析を行った。未治療うつ病状態及びうつ病寛解期でこの領域は低メチル化状態にあり、メチル化が直接的にうつ病の病態と関連しない可能性が示唆された。

A. 研究目的

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 週間の大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一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、末梢白血球由来の BDNF ・GDNF の mRNA 発現や BDNF, GDNF 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。

B. 研究方法

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、以下のようになる。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-TOFMA 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。

C. 研究結果

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, CpGs 26; 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。

D. 考察

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療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。

E. 結論

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。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) 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)

G-2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) 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, Washington D.C., USA.
- 5) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

難治性うつ病の治療反応性予測とfMRIによる客観的診断法の確立に関する研究

研究分担者 岡本泰昌 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医学） 講師

研究要旨 本年度は、難治性うつ病の客観的診断法の確立に向けて、海馬機能を評価するための連合記憶課題を用いて、課題遂行中のうつ病患者の脳活動を測定した。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い、ハミルトンうつ病評価尺度(HAMD)を用いて治療開始前(Time0)と6週間後(Time1)の治療反応性を測定した。その結果、海馬後部付近と左背外側前頭前野において治療反応性と脳活動に相関が認められ、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。さらに、海馬と左外側前頭前野との結合性は健常対照者よりもうつ病患者で低下し、この結合性は治療反応性と負の相関を示した。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。

A. 研究目的

うつ病における機能的・解剖学的変化として、認知・実行系に關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こしやすい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ロ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關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。

B. 研究方法

2つの単語の組み合わせを覚えるエピソード記憶に關する連合記憶課題（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 ± 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 ± 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。

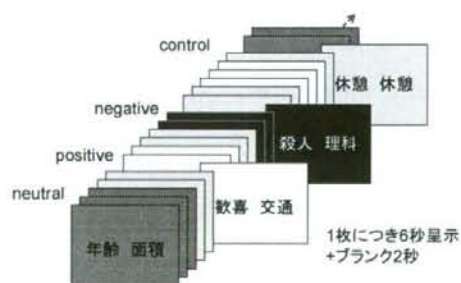


図 1 連合記憶課題

表 1 臨床背景・行動指標

	男女比	年齢	推定IQ	教育年数	BDI	STAI-S	STAI-T	正答率
うつ病患者	7/4	39.8	108.5	14.3	23.3	49.5	59.3	90.7
健常対照者	7/4	39.5	107.2	14.7	5.8	38.1	41.3	92.9

C. 研究結果

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)。

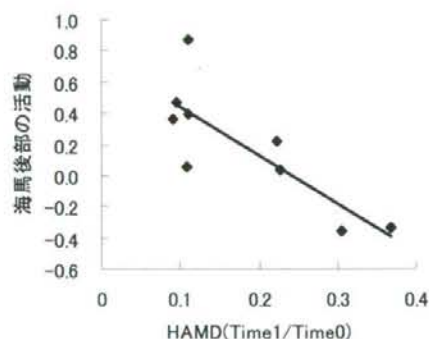


図 2 海馬の活動と治療反応の相関

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)。

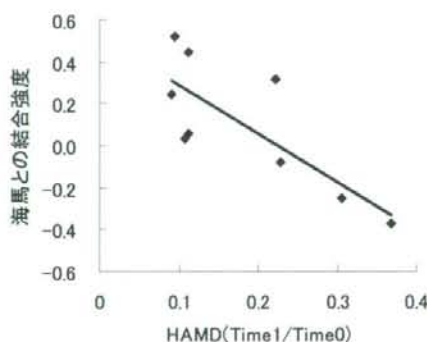


図 3 海馬との左外側前頭前野の結合性と治療反応の相関

D. 考察

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。

E. 結論

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注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。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) 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-認知行動療法の見解から-、精神科治療学 23: 325-330, 2008.
- 2) 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.
- 3) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

MRIによる脳器質要因の評価

研究分担者 稲垣正俊 国立精神・神経センター精神保健研究所
自殺予防総合対策センター適応障害研究室 室長

研究要旨 Magnetic resonance imaging (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、大うつ病患者で機能異常が認められることから、扁桃体体積についての検討も多くなされている。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が示されており、大うつ病や長期にわたる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が推測される。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、海馬や扁桃体体積だけでなく、治療反応性と関連する脳部位の探索を行った。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て大うつ病治療アルゴリズムに則った薬物療法を実施した。ハミルトンうつ病尺度 (HAMD) を治療前、治療後 4-6 週の時点で実施し、治療反応率を算出した。GE 製 1.5 テスラ MRI を用いて構造脳画像を撮像した。海馬及び扁桃体体積をマニュアルトレース法により測定し、反応性との関連を検討した。また、voxel-based morphometry (VBM) 法を用いて関連する脳部位の探索を行った。大うつ病患者 10 名と参照対照である健常対照者 10 名から結果が得られた。大うつ病群では HAMD 治療反応率を 0.5 以下と定義した場合、6 名 (60%) が反応群であった。マニュアルトレース法により測定した海馬体積、扁桃体体積の検討では、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、右扁桃体体積比は相関係数 $r=0.71$, $p=0.006$ と有意な関連を認めた。VBM 解析の結果、治療反応性の悪さと右扁桃体、内側前頭前野、尾状核などの脳部位を含む広範な領域との関連が示された (uncorrected $p < 0.001$)。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扁桃体体積が大うつ病の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、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。

A. 研究目的

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