

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。

## B. 研究方法

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(time 1)の時点で実施した。治療反応率を「 $1 - (\text{time 1 HAMD 得点}) / (\text{pre HAMD 得点})$ 」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 tool box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t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。

## C. 研究結果

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 に各群のマニユ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。

#### D. 考察

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。

#### E. 結論

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。

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

- 1) 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.

- 2) Bonne,O., Vythilingam,M., Inagaki,M., Wood,S., Neumeister,A., Nugent,AC., Snow,J., Luckenbaugh,DA., Bain,EE., Drevets,WC., Charney,DS. : Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 69: 1087-1091, 2008.

##### G-2. 学会発表

- 1) 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.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表1

	うつ病患者 n=10	非反応 n=4	反応 n=6	健常対照者 n=10
年齢(歳) <sup>a</sup>	41.3±12.0	41.0±14.3	41.5±11.7	41.2±13.0
性別(女性%) <sup>b</sup>	3 (30)	2 (50)	1 (17)	3 (30)
利き手(右利き%) <sup>b</sup>	10 (100)	4 (100)	6 (100)	10 (100)
教育年数(年)	15.0±2.1	14.0±2.3	15.7±2.0	14.2±2.6
アルコール摂取(ほぼ毎日) <sup>b</sup>	3 (30)	1 (25)	2 (33)	3 (30)
喫煙(過去含む) <sup>b</sup>	6 (60)	3 (75)	3 (50)	0 (0)
初発年齢(歳) <sup>a</sup>	35.0±10.9	37.3±14.6	34.0±8.9	-
経過年数(年) <sup>a</sup>	6.1±9.1	3.8±6.8	7.7±10.7	-
病相回数(回) <sup>c</sup>	1.5, 1-4	1.5, 1-2	1.5, 1-4	-
前回病相後経過月数(月) <sup>a</sup>	2.3±4.2	0.4±0.5	3.7±5.1	-
Pre HRSD得点 <sup>c</sup>	21.5, 18-28	20, 18-23	22, 18-28	-
Time1 HRSD得点 <sup>c</sup>	10.0, 2-16	14, 12-16	9, 2-10	-
Time1時期(週) <sup>c</sup>	5, 4-6	5, 4-6	4, 5-5	-

<sup>a</sup>: 平均値±標準偏差; <sup>b</sup>: 頻度(パーセント); <sup>c</sup>: 中央値, 最小値-最大値, \*p<0.05

図1、治療反応率と関連する脳部位

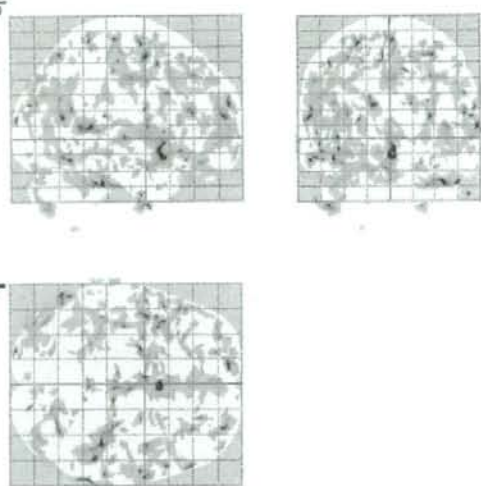
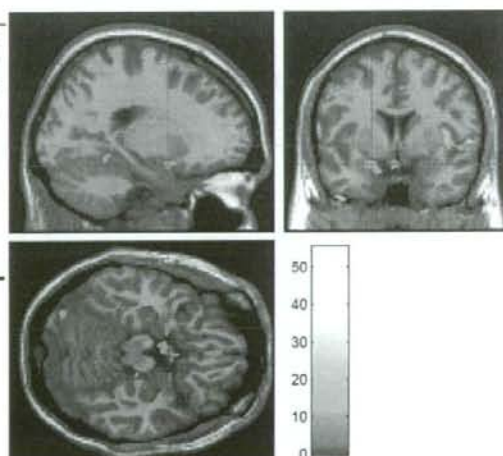


表2

	うつ病患者 n=10	非反応 n=4	反応 n=6	健常対照者 n=10
左海馬容積(mm <sup>3</sup> )	3790±315	3923±224	3702±354	3800±457
右海馬容積(mm <sup>3</sup> )	3756±254	3776±254	3743±278	3737±447
左扁桃体容積	1351±91	1375±121	1334±72	1255±145
右扁桃体容積	1318±96	1300±69	1331±115	1322±170
全灰白質容積(cm <sup>3</sup> )	674±81	480±93	671±81	679±80
頭蓋内容積(cm <sup>3</sup> )	1635±114	1700±98	1591±108	1643±98
左海馬/頭蓋内(10 <sup>-3</sup> )	2.32±0.15	2.31±0.02	2.33±0.20	2.32±0.28
右海馬/頭蓋内(10 <sup>-3</sup> )	2.31±0.18	2.22±0.16	2.36±0.19	2.27±0.23
左扁桃体/頭蓋内(10 <sup>-3</sup> )	0.83±0.05	0.81±0.09	0.84±0.02	0.76±0.08
右扁桃体/頭蓋内(10 <sup>-3</sup> )	0.81±0.07	0.77±0.07	0.84±0.06	0.80±0.07

\*p<0.10, 他には有意な差認めず

図2、扁桃体部分を表示



分担研究報告書

難治性うつ病の診断・治療の生物学的マーカー開発に関する研究

研究分担者 竹林 実 国立病院機構呉医療センター 精神科科長・臨床研究部室長

**研究要旨** 難治性うつ病の病因・病態を考慮したうつ病の治療反応性予測と難治性うつ病の客観的診断法、特に生物学的マーカーを確立することを目的として、神経分化・保護作用および抗うつ薬・ステロイドホルモンへの親和性を有することが知られているシグマー1受容体について患者末梢血液を用いて検討を行った。前年度までに男性患者群において、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ことを報告し、血中シグマー1受容体が気分障害の性差に関する病態と関連している可能性を示唆した。次に、血液中におけるシグマー1受容体とシグマー1受容体関連ステロイドホルモン2種類の血中濃度について検討を行ったところ、シグマー1受容体濃度とプロゲステロンおよびテストステロン濃度は正の相関をしていることが判明した。女性の気分障害患者群が女性健常者群と比較して有意にプロゲステロンおよびテストステロン濃度が高かった。一方、男性患者群と男性健常者群の間には差がなかった。以上をまとめると、女性気分障害患者の血中シグマー1受容体濃度は、ステロイドホルモンの影響をうけるが、男性気分障害患者においては影響が少ないと考えられ、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ー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。

**A. 研究目的**

うつ病は近年、ストレス社会において増加し、SSRI、SNRI などの新世代抗うつ薬の開発はなされているものの、改善しない難治性うつ病が相当数存在しており、自殺増加の大きな要因にもなっている。一方で、現在のうつ病の診断基準は、アメリカ精神医学会のDSM診断が用いられることが多いが、病態を十分に考慮したものではなく、診断および治療反応性に関して客観的な検査所見も含まれていない。本研究では、客観的な生物学的血液マーカーを用いて病因・病態を考慮したうつ病の治療反応性予測と難治性うつ病の客観的診断法を確立することを目的とする。

うつ病は、最近の画像および死後脳研究の進展から脳の神経・グリア回路網の神経可塑的・

器質的障害であると考えられている。病態として抗うつ薬の作用からモノアミン仮説が提唱されて久しいが、モノアミンのみですべて説明することは、困難であり、特に特に難治化の要因に関しては不可能である。現在までうつ病の脳可塑性障害に関与する分子は数多く提唱されてきているが、しかしながら、それらの病態に関与する分子メカニズムは未だ不明であり、従ってうつ病の生物学的マーカーは依然確立していない。

シグマー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ベ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、ヒト血中シグマー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ー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、シグマー1受容体蛋白に親和性の高いステロイドホルモン（シグマー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、シグマー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ー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。

## B. 研究方法

### (1) 対象

呉医療センター倫理委員会での承認をうけ、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）および健常人56名を対象とした。

### (2) 患者背景

患者および健常者の男女比は同じであり17:39であった。平均年齢は患者群59.0才であり健常者群47.5才と比較して有意に高かった。発病年齢は51.9才であり、うつ病と躁うつ病群では発病年齢には有意な差は無かった。病相エピソードは平均3.01回であり、抗うつ薬内服量はイミプラミン換算で117.7mgであった。

### (3) 方法

血中のシグマー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、抗シグマー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：パイオラド社）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)を用いてプロトコー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。

## C. 研究結果

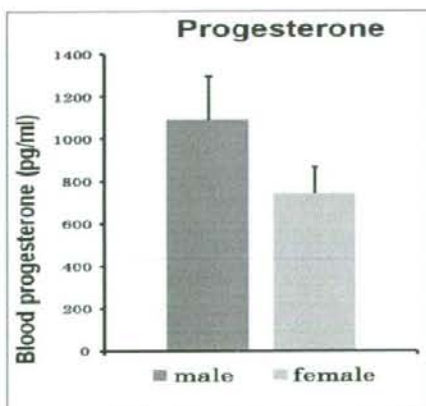
### (1) ヒト血中シグマー1受容体蛋白の測定

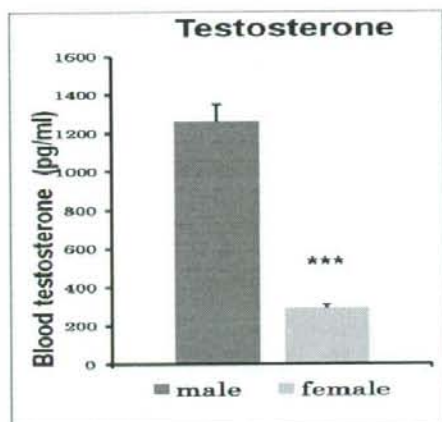
前年度に報告したように27kDaあたりに1本のバンドが得られ、報告されているシグマー1受容体の分子量にほぼ一致していることから、血中のシグマー1受容体蛋白量を反映していると考えられた。全血、血球成分ではバンドが得られたのに対し、血漿、血清ではバンドは確認できなかった。ヒト脳サンプル（全脳、海馬）の密度と比較すると、血中の方が高かった。従って、シグマー1受容体蛋白はヒト血中に豊富に存在し、血球由来であると考えられた。

### (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、女性ともに有意な差がなく、テストステロンは男性に有意に存在した。

図1

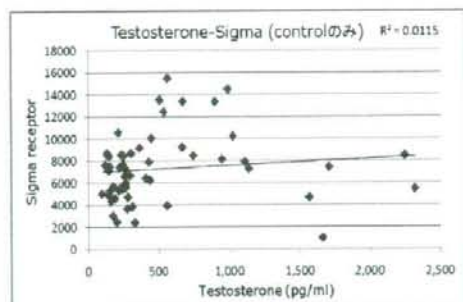
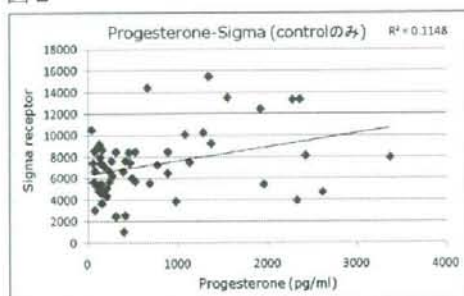




(3) 健常者における血中シグマ-1受容体とステロイドホルモン濃度との相関

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)。

図2

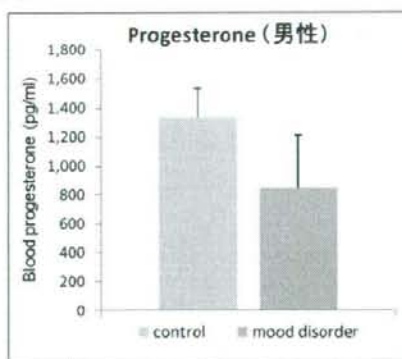


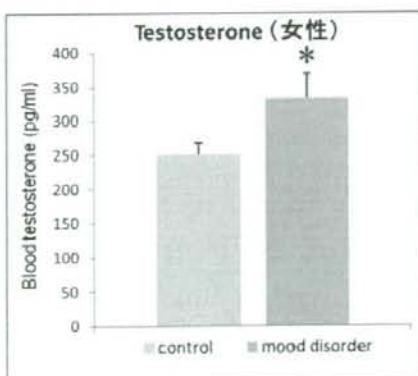
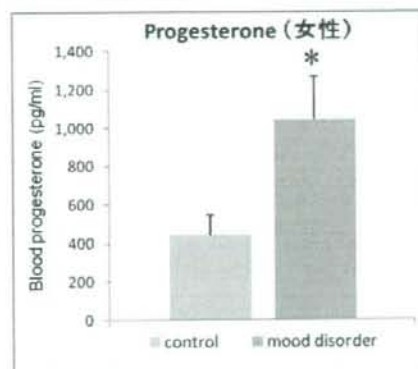
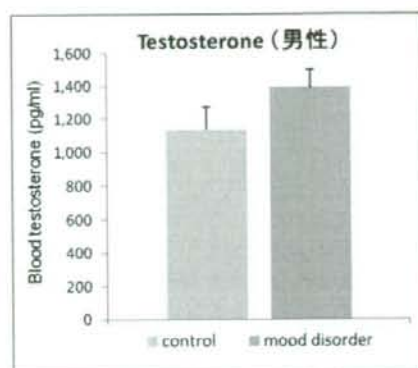
(4) 気分障害患者群と健常者群における血中ステロイドホルモン濃度の比較

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。

図3





#### D. 考察

男性気分障害患者群が男性健常者群と比較して有意にシグマ-1 受容体濃度が低下していた前年度までの結果を踏まえて、シグマ-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-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-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-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-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-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-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-1 受容体の推移や患者死後脳でのシグマ-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。

#### E. 結論

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。

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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: 259-67, 2008.
- 3) 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.

- 4) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Tsuchioka, M. :  
Glial dysfunction in mood disorders: the role  
of GDNF. Recent Research Developmental  
Psychiatry (in press).

## G-2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Tsuchioka, M.,  
Fujita, Y. : Involvement of sigma-1 receptor in  
mood disorders. 38<sup>th</sup> Annual Meeting of  
Society for Neuroscience, November 15-19,  
2008 (Washington DC, USA)
- 7) 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. 38<sup>th</sup> Annual  
Meeting of Society for Neuroscience,  
November 15-19, 2008 (Washington DC,

USA)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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  
ニティクロマトグラフィ用材並びにタンパク  
質の分離方法



分担研究報告書

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

研究分担者 吉村玲児 産業医科大学精神医学教室 准教授

**研究要旨** 我々はこれまで難治性うつ病患者に対する非定型抗精神病薬併用療法の有効性を検討してきた。そして非定型抗精神病薬併用療法の有効性は 52%であった。また非定型抗精神病薬の難治性うつ病に対する作用機序にはドパミン(DA)神経系への作用が関係していることも明らかにした。今回は少なくとも 2 種類の抗うつ薬に反応しなかった難治性うつ病患者 10 例に対して sertraline と少量の risperidone の併用療法を行なった。4 週間後までの反応率は 50%であり、反応群では血漿 BDNF 濃度が有意に増加していた。また少量の risperidone の追加は sertraline や desmethylsertraline の血中濃度に影響を与えなかった。

**A. 研究目的**

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。

**B. 研究方法**

対象は産業医科大学病院神経精神科の外来および入院患者 10 例である（性別 M/F: 4/6, 年齢 54±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 の追加投与が行なわれた。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。

### C. 研究結果

(1) sertraline の 8 週間後の投与量は  $87.5 \pm 16.7$  mg/day (mean  $\pm$  SD) であった。(2) risperidone の 4 週間後の投与量は  $1.0 \pm 0.4$  mg/day であった。(3) sertraline と desmethylsertraline の 8 週間後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 週間後の 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-hydroxyrisperidone) 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。

### D. 考察・E. 結論

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 週間という短期間で生

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。

### G. 研究発表

#### G-1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 4) 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).
- 5) 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.

#### G-2. 学会発表

- 1) 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

#### H. 知的財産権の出願・特許状況

なし

分担研究報告書

老年期うつ病の病態と治療に関する研究

研究分担者 小澤寛樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

**研究要旨** うつ病の難治化（慢性化）の原因として、身体症状と加齢が挙げられている。慢性疾患を抱えがちな老年期はこれらの要因が重なりやすく、うつ病の慢性化のリスクが最も高い世代である。そこで近年、高齢者の間で急増し、欧米ではすでにうつ病を併発するリスクが高い慢性疾患として知られている一方、日本ではまだ認知度が低い慢性閉塞性肺疾患（COPD）に注目した。本研究では、COPDの患者におけるうつ病のリスクを明らかにし、今後の高齢化社会におけるうつ病の増加・難治化の早期予防の必要性を検討したい。

**A. 研究目的**

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。

**B. 研究方法**

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>9)</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。

⑥ QOL 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。

### C. 研究結果

表 1 に対象者の特性を示した。肺機能検査では、1 秒量が  $0.88 \pm 0.4$  L 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。

表 1. 対象者の特性 (n=41)

BMI		20.4±3.7
MRCスケール		3.5±1.2
肺機能		
VC	(L)	2.39±0.7
%VC	(%)	78.5±19.0
FVC	(L)	2.44±2.2
%FVC	(%)	69.3±21.8
FEV1.0	(L)	0.88±0.4
%FEV1.0	(%)	41.7±25.7
FEV1.0%	(%)	43.1±16.7
GOLDの重症度 (名)		
I～II	11	III 16
		IV 14
(Mean±SD)		

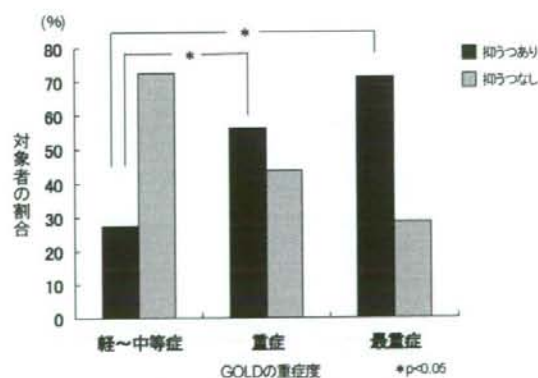


図1. 重症度別に見た抑うつの有病率

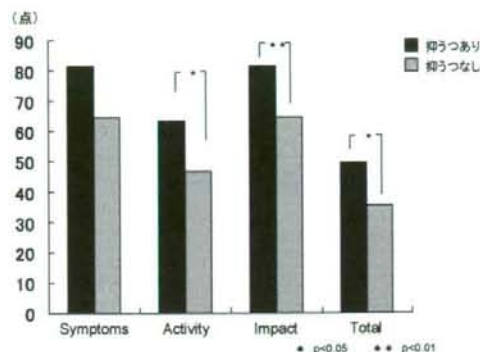


図2. 抑うつの有無とSGRQとの関係

#### D. 考察

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。

#### E. 結論

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。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

分担研究報告書

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—

研究分担者 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

**研究要旨** 1995年に当科で調査した難治性うつ病症例25例について最長13年間の長期転帰調査により診断を確定した症例を、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。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。しかし、Othmerら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。

**A. 研究目的**

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。

**B. 研究方法**

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。

**C. 研究結果**

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)。

表1 Index episode(1995)に対する抗うつ薬以外の治療の効果

	単極性	双極性	P値
炭酸リチウム	7.1% (14)	36.4% (11)	0.13
DAアゴニスト	57.1% (14)	62.5% (8)	NS
T4	14.3% (7)	66.7% (6)	0.27
MAOI	33.3% (3)	0.0% (3)	NS
ECT	50.0% (2)	50.0% (2)	NS

#### D. 考察

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。

#### E. 結論



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。

## G. 研究発表

### G-1. 論文発表

- 1) 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。
- 2) 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）
- 3) 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）
- 4) 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.

### G-2. 学会発表

- 1) 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

## H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

## 分担研究報告書

## 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

研究分担者 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

研究要旨 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因を抽出することを目的として、研究1 抗うつ薬抵抗性で電気けいれん療法を行った患者を対象に、中枢セロトニン神経機能を推定するための神経内分泌的負荷試験や睡眠覚醒リズムを同定するためのアクチグラム、さらには種々の心理テストや脳由来神経栄養因子の測定などを行った。電気けいれん療法の前後でも中枢セロトニン機能や脳由来神経栄養因子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や脳由来神経栄養因子の低下が存在する可能性が示唆された。研究2 うつ病に対する抗うつ薬とピンドロール（β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った。その結果、ピンドロールは抗うつ薬の効果発現を早めるが増強作用は乏しいことが示唆された。研究3 難治性うつ病の不幸な転帰である自殺に対して、水道水中リチウム濃度（注：リチウムは精神医療で汎用されており気分安定化作用や自殺予防作用がメタ解析で確認されているが、このように微量なりチウムの効果は不明）との相関を見た。その結果、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。

### 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

#### A. 研究目的

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。

#### B. 研究方法

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。

#### C. 研究結果

Case	①	②	③	④	⑤
Age	36	58	38	62	31
Gender	M	M	F	M	M
# of ECT	12	12	12	12	12
Clinical Effect	◎ 75%	○ 50%	○ 50%	△ 30%	○ 66%
Serotonergic Function	↑	↓	↑	↑	↓
serum BDNF	↑	→	↑	↑	→

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。

## D. 考察

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

### A. 研究目的

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：β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。

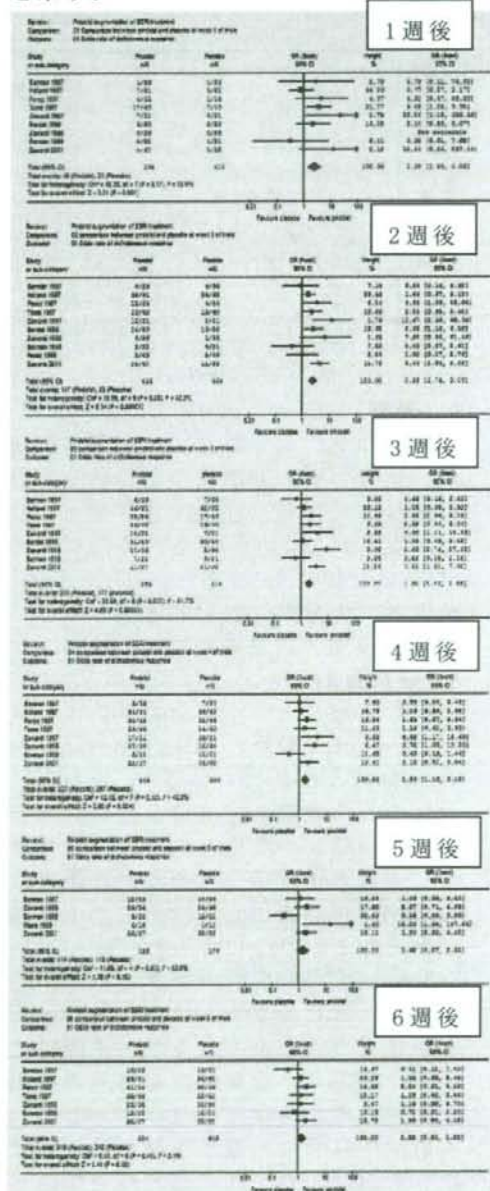
### B. 研究方法

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。

### C. 研究結果

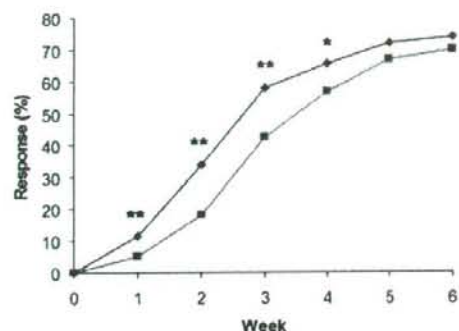
その結果を図に示すが、ピンドロールと抗うつ薬、もしくはプラセボと抗

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 (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。



#### D. 考察

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

#### A. 研究目的

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。

#### B. 研究方法

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。

#### C. 研究結果

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。