

200833005B

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に
関する生物・心理・社会的統合研究

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 山 脇 成 人

平成21年(2009年)3月

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に
関する生物・心理・社会的統合研究

平成 18 年度～20 年度 総合報告書

研究代表者 山脇成人

平成 21 年 (2009 年) 3 月

目 次

I. 総合研究報告	
難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する生物・心理・社会的統合研究…	1
山脇 成人	
(資料) 難治性うつ病の診断と治療についてのエキスパート調査に関する資料	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	77
III. 研究成果の刊行物・別刷……………	81

I. 総合研究報告

総合研究報告書

難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する
生物・心理・社会的統合研究

研究代表者 山脇成人 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学） 教授

研究要旨 本研究では、うつ病難治化の予測指標を特定するために、多施設共同研究として、1)未服薬うつ病を対象とした標準的薬物療法への反応性と心理社会的要因、生物学的マーカー測定、海馬の構造・機能の脳画像所見などとの相関を調べた前方視研究、2)難治性うつ病を対象とした、同様の心理社会的要因、生物学的マーカー測定などとの相関を調べた後方視研究を行った。また、難治性うつ病の診断と治療に関するエキスパートコンセンサスガイドラインの作成も試みた。分担研究では、難治性うつ病の病態や治療に関する脳科学的研究および新規治療法の開発に関する研究を行った。

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

分担研究では、1) SSRI 治療初期の activation syndrome が、双極性障害への移行およびうつ病の難治化予測因子となりうる可能性が示唆された。2) 精神病像を伴う難治性うつ病に対して、非定型抗精神病薬追加により 39%が治療反応を示した。3) 精神運動抑制を主とする難治性うつ病に対して、ドパミンアゴニスト追加により 50%の治療反応を示し、大脳基底核機能障害との関連性が示唆された。4) 難治性うつ病の病態にはドパミン過剰型と低下型が存在することが示された。5) 難治性を示す脳血管性うつ病のアパシーは、大脳基底核の脳血管病変と相関していた。6) うつ病のアパシーに報酬予測機能異常が想定され、脳内ドパミン・セロトニン機能の関与が示された。7) 第一度親族の躁病の家族歴、若年発症、精神病症状を呈する難治性うつ病では双極性障害への移行が高い。8) 海馬と左背外側前頭前野の活動低下が治療反応性を相関していた。9) NIRS 所見で hypofrontality を示すうつ病は治療反応性が不良であった。10) 難治性うつ病に対する sertraline と resperidone の併用療法の有効率は 50%であ

り、血漿 BDNF 濃度増加と関係していた。11) 血中シグマ-1 受容体濃度が生物学的マーカーとなり得る可能性が示唆された。12) 水道水中リチウム濃度と自殺率の疫学調査から微量なりチウムであっても自殺予防効果がある可能性が示唆された。13) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) がうつ病のリスクを高める、などの事実が得られている。

研究分担者

森信 繁	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授
岡本泰昌	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・講師
稲垣正俊	国立精神・神経センター精神保健研究所・室長
竹林 実	国立病院機構呉医療センター・精神科科長、臨床研究部室長
中村 純	産業医科大学医学部精神医学教室 教授(H18, 19年)
吉村玲児	産業医科大学医学部精神医学教室 准教授(H20年)
小澤寛樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座精神神経科学・教授
久住一郎	北海道大学医学研究科神経機能学講座精神医学分野・准教授
寺尾 岳	大分大学医学部脳・神経機能統御講座精神神経医学・教授
三村 将	昭和大学医学部精神医学教室・准教授

A. 研究目的

A-1. 難治性うつ病の生物・心理・社会的要因の解析と予測・診断・治療に関するガイドライン作成

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

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

研究 2 では、各参加施設においてすでに難治性うつ病と考えられる症例を

対象とし、難治化に関連した様々な項目について後ろ向きに調査し、難治化に関連する要因について検討する。また、前向き研究(研究 1)の調査項目とすりあわせをすることにより、前向き研究の難治例を補足するデータを取得する。

研究 3 では、これまで難治性うつ病を対象とした臨床試験はほとんど行われておらず、難治性うつ病の診断や治療に際して十分な答えや明解な答えが得られないことから、多くの重大な臨床的問題に答えるため、本邦のうつ病のエキスパートの意見を対象とした調査を行い、エキスパートコンセンサスを集約し、ガイドラインを作成する。

A-2. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する生物学的研究

近年精神科診断で頻用される DSM-IV のうつ病診断は、過去 2 週間の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-下垂体-副腎機能の抑制不全を標的としたデキサメサゾン抑制試験(DST)による診断法やDSTとアミン代謝産物濃度を組み合わせた診断法なども試みられたが、特異性などに問題があり実用化されなかった。その後は抗うつ薬がシナプス間隙でのモノアミン再取り込み阻害を主要作用とするのに、臨床効果の発現には最低2週間という期間を要することから、うつ病の病態を反映するマーカーとして細胞内情報伝達物質や遺伝子発現などを検討するのが妥当ではないかと考えられるようになってきた。特に、抗うつ薬慢性投与やストレスによって脳内での発現が変動する、脳由来神経成長因子(BDNF)・グリア細胞由来神経成長因子(GDNF)などの神経成長因子の発現を中心に、血清中の濃度の計測が行われてきた。しかしながらこれらの神経栄養因子の血清中産物の由来ははっきりせず、BDNFは血小板由来であるため血小板が生成された時点の状態を反映するなど、うつ病の臨床病状変化と神経栄養因子の発現をリアルタイムにモニターすることは出来ないなどの問題点のあることがわかってきた。

このため本分担研究者らは、うつ病の予後に関連する生物学的マーカーを同定する目的で、未治療うつ病患者を対象に抗うつ薬治療前・寛解後での、末梢白血球由来のBDNF・GDNFのmRNA発現やBDNF遺伝子プロモーターのメチル化を解析する計画を立案しこれらの解析を行った。

A-3. 難治性うつ病の治療反応性予測とfMRIによる客観的診断法の確立に関する研究

うつ病における機能的・解剖学的変化として、認知・実行系に関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関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、難治性うつ病の客観的診断法の確立に向けて、作成した課題を用いてうつ病における海馬機能と治療反応性の関連を検討した。

A-4. MRIによる脳器質要因の評価

ストレス社会においてうつ病が社会的に大きな問題となっている。うつ病

による疾病負担は全疾病と比較して第4位と非常に影響が大きく、2020年には第2位になると予想されている。患者の心理的負担のみでなく、心筋梗塞、脳卒中の発症やこれら疾患の治療反応性や予後とも関連するなど、今すぐ対策を採るべき重要な課題である。しかしながら、現在、主に使用されているうつ病診断基準は症状を基とした横断的診断であり、病態・病因に基づいておらず、病態・病因に基づく画期的治療法の開発に至っていない。更に、病態に基づく治療反応性・予後診断のための客観的指標・診断法の確立も必要である。

そうした中、近年、急速に発達した脳画像撮像手技の一つであるMagnetic resonance imaging (MRI)は、従来困難であったヒトでの脳神経ネットワークについての研究を可能とした。病態の解明が困難であった精神疾患の、脳神経ネットワークについての知見の集積が急速に進み、病態をもとにした新たな治療法開発が可能となりつつある。

このMRIを用いた研究から、大うつ病患者の海馬、前頭前野の一部の構造(体積)が健常者と比較して異なる(小さい)と報告されている。また、扁桃体が情動を司る中枢であり、機能画像を用いた研究により大うつ病患者で機能異常が認められており、大うつ病患者の扁桃体体積についての検討も幾つかなされている。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。

しかし、特に扁桃体体積に関しては、いくつもの報告がなされてはいるが、測定精度など方法論の問題が指摘されており、結論は得られていない。更に精度の高い測定方法の開発を開発し、検討を行う必要がある。

そこで、治療反応性予測の検討に先立ち、測定手技の信頼性を向上させるため、多数例サンプルにおける、海馬および扁桃体体積測定の手技の確認および信頼性の検討を行った(1: マニュアルトレース法による海馬・扁桃体体積測定の信頼性の検討)。

その後、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、信頼性の検討を行ったマニュアルトレース法により体積を測定し、仮説の検証を行った。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voxel-based morphometry (VBM)法を用いて行った(2: 大うつ病の治療反応性を予測する部分脳体積の検討)。

A-5. 難治性うつ病の診断・治療の生物学的マーカー開発に関する研究

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

の治療反応性予測と難治性うつ病の客観的診断法を確立することを目的とする。

うつ病は、最近の画像および死後脳研究の進展から脳の神経・グリア回路網の神経可塑的・器質的障害であると考えられている。病態として以前は発達期しか生じないと考えられていた神経新生(neurogenesis)が健常成人の脳の特定の部位でも生じていることが近年明らかとなっており、神経新生の変化がうつ病の病態・治療に関連しているという指摘がなされている。一方、神経新生調節因子である栄養因子・成長因子が、うつ病の血液マーカーとして有用かどうか十分な検討はされていない。本研究では、神経新生の調節に重要であることがすでに知られている3種類の栄養因子・成長因子であるGDNF(グリア細胞株由来神経栄養因子)、VEGF(血管内皮成長因子)とbFGF(塩基性線維芽細胞成長因子)に着目して検討を行った。

シグマ-1受容体は、1996年にクローニングされ、近年急速にその機能が解明され、従来の受容体と異なった神経分化・保護作用を有するシャペロン分子であることが判明し、なおかつ抗うつ薬・ステロイドホルモンへの親和性が高い、特異な受容体である。後者の特徴である抗うつ薬・ステロイドホルモンへの高い親和性に関して精神疾患への関与は推定されていたが、着目されていなかった。

そこで、今まで検討されたことがないヒト血中シグマ-1受容体の定量化を試みた。シグマ-1受容体蛋白に親和性の高いステロイドホルモン(シグマ-1受容体関連ステロイドホルモン:プロゲステロン、テストステロン)が、シグマ-1受容体の発現に影響を及ぼしていないかどうか、さらに患者群と健常者群とでシグマ-1受容体関連ステロイドホルモン濃度に関して比較検討を行った。

A-6. 難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有効性

我々はこれまで、少なくとも2種類以上の抗うつ薬に十分な反応を示さない難治性うつ病(Thase and Rush; grade 2)に対しての電気痙攣療法(ECT)(Okamoto et al, 2008)や経頭蓋的磁気刺激療法(rTMS)(Yukimasa et al, 2006)の有効性を明らかにしてきた。これらの研究結果では、薬物療法とECTあるいはrTMSの併用療法への反応率はそれぞれ50%, 38%であり、ECTやrTMSの難治性うつ病に対する作用機序としてカテコールアミン神経系やBDNFへの作用が関与していることが明らかとなった。本研究では難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有効性とその作用機序に関しての検討を行った。

A-7. 老年期うつ病の病態と治療に関する研究—うつ病の難治化(慢性化)要因—

研究1 うつ病のWHO長期予後調査

うつ病の生涯罹患率が10~20%に上る高頻度疾患であり、多くは生活上のストレスなどを契機に抑うつ状態が生じ、その後もストレスが重なり再発再燃を繰り返す。特に再発再燃が繰り返されると、今まで有効だった抗うつ剤の効果が減弱し、症状の悪化を招く場合もある。そこで、うつ病の慢性化の要因を明らかにするために the

Schedule for Standardized Assessment of Depressive Disorders (WHO/SADD)研究を再解析した。

研究2 脳情報伝達系を介した老年期うつ病新規治療薬の開発

うつ病の生涯罹患率が10~20%に上る高頻度疾患であり、多くは生活上のストレスなどを契機に抑うつ状態が生じ、その後もストレスが重なり再発再燃を繰り返す。特に再発再燃が繰り返されると、今まで有効だった抗うつ剤の効果が減弱し、症状の悪化を招く場合もある。従って、気分障害の長期経

過の中で特徴的な躁転という急激な病相の変化や慢性化、治療抵抗性の解明在の気分障害における最重要課題である。その背景の脳情報伝達系を介した神経可塑的变化が注目されている。神経可塑性に重要な脳情報伝達系であるcAMP-CREB-BDNF系関与する薬剤であるシロスタザール（ホスホエステラーゼⅢ阻害薬）の老年期うつ病に関する効果の研究を行った。

研究3 神経幹細胞に対するうつ病治療薬の影響

リチウムの神経幹細胞分化能に関する影響

難治性うつ病の治療薬として有用とされ、また神経保護作用があり神経可塑性に影響を与えられと考えられているリチウムの神経幹細胞の分化機能に対する影響を検討した。

研究4 うつ病の難治化における身体化要因：COPDにおけるうつ病疫学調査

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⁵。しかし、わが国においては、このCOPDという疾患自体の認知度が低く、COPD患者におけるうつ病の研究はまだ少ない。COPDは高齢者に多く、今後急増が予測される慢性疾患であり、うつ状態を呈しやすく、うつ病へと移行すると慢性化・難治化へと発展する可能性が高い。

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

A-8. 難治性うつ病における病態・臨床背景・症状に関する研究： bipolarityの関与と脳内糖代謝の異常

研究1 難治性うつ病における双極性の関与

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は（抗うつ薬に）難治性うつ病と呼ばれ、うつ病患者全体に占める割合は必ずしも高くはないものの、長期に症状が持続するため臨床的には大きな問題である。しかし、難治性うつ病の原因・病態は未だ十分に解明されていない。本研究では難治性うつ病の長期経過を自然史的に検討した。なお、難治性うつ病の7年間にわたる長期経過を2002年に調査し、2006年に論文として発表した（Inoue et al., 2006）、本研究では同じ症例についてさらに経過観察期間を延長し、最長11年までの長期経過を報告する。

研究2 難治性うつ病の症状・臨床背景

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。

研究3 青年期うつ病における診断変更の予測因子：抗うつ薬の初期反応性と副作用の検討

新規抗うつ薬の登場に伴って、うつ病に対する薬物療法が手近なものとなり、抗うつ薬の使用機会が増えている。一方で、activation syndrome (AS)や躁転・急速交代化の問題など、抗うつ薬の弊害の側面にも注目が集まりつつある。とりわけ青年期では「うつ病」の診断が困難な場合があり、ASの危険性も高いことから、抗うつ薬の適正使用が求められる。今回、北海道大学病院精神科神経科(当科)において初診時「うつ病」と診断された青年期症例に対し、抗うつ薬の初期反応性および副作用を後方視的に調査し、最終診断との関連を検討した。

研究4 難治性うつ病に対するドパミンアゴニストの効果と効果予測因子に関する研究

SSRIとSNRIが我が国臨床に導入されて以来、副作用の少なさからこれらの新規抗うつ薬はうつ病治療の第一選択薬となってきた。しかし、SSRI、SNRI、三環系抗うつ薬など数種類の作用機序の異なる抗うつ薬による十分な治療によって寛解にいたらない難治性うつ病の問題は依然解決されていない。ドパミン・アゴニストの抗うつ薬への併用が難治性うつ病に対して有効であることを、我々はこれまで論文で報告してきた(Inoue et al. 1996; Izumi et al.

2000; Inoue et al. 2006)。我々の研究も含めてドパミン・アゴニストの難治性うつ病の効果に関する論文は国内外を通じて14編しかなく、さらに厳密な定義に基づいて難治性単極性大うつ病へのドパミン・アゴニストの効果を前方視的に検討した研究はこれまで報告されていない(井上他2007)。昨年度に引き続き、本年度もドパミン・アゴニストの作用機序を解明する目的で、ドパミン・アゴニスト(pramipexole, cabergoline)の治療前後にFDG-PETを測定し、脳糖代謝の異常・変化がおこる脳部位を特定する解析を行うための研究を行った。

A-9. 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究

研究1 月経前不快気分障害の病態生理

月経前不快気分症候群

(Premenstrual Dysphoric Disorder; 以下、PMDDと略す)は、従来、月経前緊張症(Premenstrual Syndrome; 以下、PMSと略す)とされていたものの中で精神症状が顕著なものとして位置づけられ、DSM-IV-TRにも診断基準の試案が公表されている。このPMDDに関しては、黄体後期に症状が最も重度になり、卵胞期の開始(月経開始)後、2,3日で完全に回復することから、うつ病の再発・寛解を自律性に毎月繰り返しているモデルとみなすこともできる。再発から寛解に至る過程で変動するものを押さえることが出来れば、それは難治性うつ病の病態生理解明の手がかりになるかもしれないと考えた。そこで、PMDD患者の中枢セロトニン神経機能を縦断的に検討することを目的とした。

研究2 抗うつ薬抵抗性のうつ病患者に対する電気けいれん療法に伴う病態変化の検討

抗うつ薬抵抗性のうつ病患者に対して、その病態生理を探るために、中枢セロトニン神経機能の推定、アクチグラムによる睡眠覚醒リズムの評価、脳

由来神経栄養因子(Brain-derived Neurotrophic Factor; 以下、BDNFと略す)の測定を行ない、さらに電気けいれん療法施行後にこれらの要因がどのように変化するかを検討することが目的である。

研究3 うつ病に対する抗うつ薬とピンドロール併用療法に関するメタ解析

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

研究4 大分県における水道水中リチウム濃度と自殺率の相関の検討

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

A-10. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する研究: 器質因の観点から

研究1 老年期うつ病における脳血流の経時的変化に関する検討(Ishizaki

ら, 2008)

従来からうつ病では脳MRIを用いた形態画像所見の異常とともに、PETやSPECTを用いた脳血流所見の異常が報告されている。前頭葉領域を中心とした血流低下を認める報告が多いが、この所見が抗うつ薬による治療経過に伴い、経時的に変化するかについての検討は少ない(Navarroら, 2002)。

また、加齢はうつ病を難治化するもっとも重要な要因のひとつであり、老年期うつ病は治療に難渋し、入院が長期化する場合も多い。老年期うつ病の難治化や症状の遷延、非定型な臨床像には、その背景に加齢性要因や大脳白質病変の関与が想定されている。老年期うつ病では、頭部MRIや脳血流SPECTにおいて高率に血管性の病変が見出されている(三村, 2008a)。しかし、老年期うつ病において、抗うつ薬の治療前後で経時的に脳血流変化を検討した報告はほとんどない。

本研究では、薬物療法に伴い、老年期うつ病患者の脳血流所見が治療経過に伴い、改善するかを検討した。

研究2 寛解期のうつ病における実行機能障害(Nakanoら, 2008)

研究1の結果からは、抗うつ薬治療を行って症状が改善しても、主に前頭葉内側領域の血流低下は残存すると考えられた。この知見と関連して、うつ病では、寛解期ないし euthymic な状態でも一部の神経心理学的障害が残存することが明らかとなっており(三村, 2008b)、その所見がうつ病の難治化とも関連する可能性が推測される(Paelecke-Habermannら, 2005)。

研究1の結果からも、このような残存する神経心理学的障害は前頭葉機能障害、実行機能障害が中核であると推測される。研究2では、寛解期にあるうつ病でも、なお神経心理学的検査において、実行機能障害の残存がみられるかを検討した。

研究3 近赤外線スペクトロスコピーを用いた老年期うつ病の検討-若年発

症例と高齢発症例との比較－
(Yamagataら, 2008)

老年期うつ病は、その発症年齢から若年発症のうつ病 (early-onset depression; EOD) と高齢発症のうつ病 (late-onset depression; LOD) の2群に分けられる。LODはEODと比較して、より多くの皮質下血管性病変の合併や前頭葉の機能異常 (hypofrontality) を認めることが報告されている。本研究では、非侵襲性の脳機能画像である多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用い、EOD群と比較して、LOD群ではhypofrontalityがより顕著に認められるかを検討した。

NIRSはうつ病の新たな脳機能計測法として注目されている。その最大の利点は、短時間で簡便かつ非侵襲的に計測が可能であり、外来患者に対しても比較的手軽に検査を実施できる点である (福田ら, 2003)。

NIRSを用いたうつ病の前頭葉機能の障害に関しては、すでにいくつか報告がある。もっともよく用いられているVFTを施行中のNIRS所見では、うつ病では一貫して前頭部における酸化ヘモグロビン (oxy-Hb) の減衰が認められる (Ohtaら, 2008)。

研究4 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－反応良好群と反応不良群との比較－(小久保ら, 印刷中)

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

本研究では、未治療の大うつ病患者の治療開始時にNIRSによるoxy-Hb測定を行い、うつ病に対する薬物療法の治療反応性と治療前のNIRS所見との

関連性について検討した。

研究5 大うつ病性障害の入院治療転帰と甲状腺機能との関連 (尾鷲ら, 2007c)

以上、4つの研究を通じて、うつ病の治療転帰、症状遷延と関連する器質的要因、特に機能画像所見と神経心理学的所見を通じてうつ病のhypofrontalityについて、検討を行った。難治性うつ病患者、特に入院治療を要する患者の治療転帰に関連する器質的要因としては、すでに述べた加齢性・血管性要因以外に、他に身体合併症の問題 (尾鷲ら, 2007b; 高橋ら, 2002)、内分泌異常 (尾鷲ら, 2007a) などが挙げられる。

内分泌異常に関して、甲状腺機能とうつ病の間に関連があることは以前より指摘されているが、甲状腺機能がうつ病の治療転帰に及ぼす影響を及ぼすかについては、一定の見解に至っていない。

B. 研究方法

B-1. 難治性うつ病の生物・心理・社会的要因の解析と予測・診断・治療に関するガイドライン作成

<研究1; 多施設共同前方視研究>

1) 研究デザイン

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

調査項目について、基本的統計量を算出し、一部のデータは群間比較を行った。また、pearson の相関解析を用いてそれぞれの要因の関連性について検討した。

7) 倫理的配慮

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

<研究 2; 多施設共同後方視研究>

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 10 月 15 日～12 月 15 日までの期間に参加施設にて治療が行われている難治性うつ病 10 例を抽出し後方視的調査を依頼した。

2) 対象

調査は以下の基準をすべて満たし、除外基準を満たさない者を対象とした。調査時点で MINI を用いて大うつ病エピソード(現在)を満たし、Thase & Rush の基準で Stage II 以上の治療抵抗性を

有し(表 2)、今回のエピソードに関して 6 ヶ月以上の治療期間があり、年齢が 20 歳以上 65 歳未満である。一方、DSM-IV の双極性障害(生涯)を満たし、その他、担当医師が本調査に不適切と判断された患者は除外した。

3) 調査項目

MINI(大うつ病エピソード)の項目、基本的属性および臨床背景、DSM-V 診断、現在のうつ病エピソードの治療経過(Massachusetts General Hospital Staging Method to Classify Treatment-Resistant Depression; 表 3)、HRSD-17、CGI、ETI、NEO-FFI、頭部 MRI 検査(潜在性脳梗塞)について調査した。

4) 解析

調査項目について、基本的統計量を算出し、一部のデータは群間比較を行った。また、pearson の相関解析を用いてそれぞれの要因の関連性について検討した。

<研究 3; 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の問題に焦点をあて、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

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妥当な選択である。ある患者にとって一次選択治療が不適切であると考えられる場合（たとえば、過去の治療に対する反応が不十分、投与方法が不便、重篤な副作用の危険性、医学的禁忌、薬物相互作用の可能性）には、代わりに二次選択治療を初期治療として選択することになる。いくつかの質問では、エキスパートの間で一次選択治療としてのコンセンサスが得られなかったために二次選択治療にランク付けされたものもある。一次選択の推奨治療がない場合には、最高得点の二次選択を「好ましい」治療として選択しており、ガイドラインにはそれとわかるように明示している。三次選択治療（CI全体が3.5未満）

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

コンセンサスなし

調査の各項目について 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 χ^2 検定で選択肢間に有意差がな

いことを示す)。CI と CI 間の間隔が広がれば広いほど、p 値は小さくなる(すなわち、有意差が大きくなる)。いくつかの質問では、顕著な有意差がみられるが、統計的に有意でない場合も多い。また、最低の得点で一次選択とされた選択肢と最高の得点で二次選択とされた選択肢との間に統計的な有意差がない場合もみられる。

B-2. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する生物学的研究

B-2-1. 未治療うつ病者の末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現の検討
未治療うつ病患者 63 名(治療前 38 例・治療後 25 例)を対象に、末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現を real-time PCR 法を用いて解析した。

方法について簡単に記載すると、以下のようなになる。ヒト末梢血 6 ml 採血後、血球遠心分離剤(Nyco Prep: AXIS-SHIELD 社)を用い白血球層(WBC)を抽出し、RNA 抽出キット(Ribo-Pure Blood: Ambion 社)にて total RNA を抽出した。或いは採血後に、LeukoLOCK Total Isolation System (Ambion 社)を用いて total RNA を抽出した。抽出した total RNA 2 ug を対象に、逆転写キット(Quantiscript Reverse Transcription: Quiagen 社)を用いて cDNA へ逆転写を行い、real-time PCR 装置(DNA Sequence Detection System 7900-HT)にて発現量を計測した。なお各サンプルの BDNF, GDNF mRNA 発現量は、GAPDH mRNA 発現量で補正した値を用いている。

B-2-2. 末梢血白血球由来の BDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析

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

方法について簡単に記載すると、以

下のようなになる。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、EpiDESEINER で行った。

(倫理面への配慮)

被験者に対しては研究内容について十分な説明を行い文章にて同意を得た。本研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施した。

B-3. 難治性うつ病の治療反応性予測と fMRI による客観的診断法の確立に関する研究

[検討-1] 海馬機能の測定のため、漢字二文字の単語の組み合わせを記憶する課題を作成し、若年健常者 27 名を対象に fMRI を用いて基礎検討を行った。課題前半では、単語対を被験者に記憶させ(符号化フェーズ)、後半では記憶した単語の組み合わせを判断させた

(想起フェーズ)。脅威語の単語対を記憶する条件と中性語の単語対を記憶する条件が設定された(図1)。統制条件では2つの曜日の異同を判断させ、実験はブロックデザインで行われた。

[検討-2] 上記の連合記憶課題を用いて、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。

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

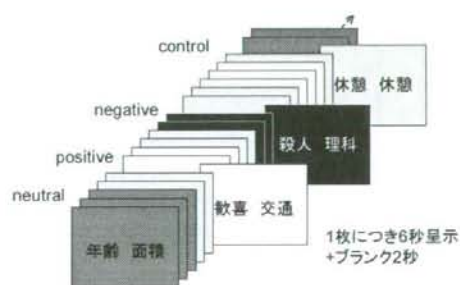


図1 連合記憶課題

B-4. MRIによる脳器質要因の評価

1) マニュアルトレース法による海馬・扁桃体体積測定信頼性の検討

国立がんセンター東病院のGE製1.5テスラMRIを用いて高解像度3D-SPGRシークエンス(TR=25msec, TE=5msec, flip angle=45°, number of excitation=2, matrix=256×256 pixel, field of view=230mm)にて撮像された脳画像のデータベースを使用した。本データベースは初回乳がん術後のうつ病と脳形態の関連についての検討研究で収集した画像であり、国立がんセンター倫理審査委員会にて承認された後に

行われ、参加者に対して文書を用いて十分な説明後、同意を得て行われたものである。また、臨床研究の指針等、必要な法令等を遵守し行われた。

海馬・扁桃体体積の測定は、既に策定したマニュアルトレースのための基準および方法に従い、コンピューター画面にANALYZE PC softwareを用いて表示した脳画像上の海馬・扁桃体境界をペンタブレットデバイスを使用してトレースを行った。最終的に海馬・扁桃体に含まれるボクセル数から体積を算出した(松岡ら、脳神経, 55巻8号2003年)。海馬頭部と扁桃体、海馬尾部と視床後部の区別、扁桃体前縁境界は、他の脳部位と区別が困難であるため、補助線や海馬・扁桃体以外の特徴的な脳内構造物を外的基準として使用し、ある脳部位については除外する方法を採用し、計測の信頼性を向上させることとした。

海馬境界のトレースは、海馬尾部から同定し、体部、頭部へと進めた。(松岡ら、脳神経, 55巻8号2003年)。

尾部最後部は、灰白質が側脳室三角に接して内側下部に出現するスライスと定義した。Andreas-Retzius gyrusと小帯回、脳弓脚は尾部から除外した。尾部内側の境界は白質により容易に判別できる。前方に進むと、小帯回とAndreas-Retzius gyrusから海馬尾部を区別する際に注意を要する。尾部とAndreas-Retzius gyrusの間に任意の境界線を設ける必要があり、側脳室三角の内側端から海馬傍回に至る垂直線を引いた。海馬尾部から上方境界を定めるための境界線も使用した。脳脚から区別が難しく、側脳室三角に接するような灰白質として出現する。そこで、水平線を脳槽上方と脳梁の境界から側脳室三角まで引いた。尾部下端は灰白質から白質への移行により同定した。

前方に進むと、視床枕が描出され、尾部は内側が押しつぶされるような形態をとる。脳弓脚を外側境界とする。海馬支脚を下方境界とした。

体部の上方と下方境界は矢状断で同定可能であった。冠状断像で体部と内側嗅領はS状の構造物の上を囲んでいるいくつかの部位から構成され、上半分は灰白質の海馬支脚、アンモン角、歯状回と海馬采を含み、下部は海馬傍回がある。海馬采は体部の上内側に存在し、画面上では白質として定義され海馬に含め、これと海馬白板を上端とした。矢状断像は上端の視覚化に適しており参照しながら境界を決定した。内嗅皮質から海馬傍回を区別するのは非常に困難であるが、海馬支脚の下端に沿って脳槽に真っ直ぐ抜けた。

上内側は、鈎状尖と海馬支脚の位置関係に注意して処理し、外側境界は、側脳室下角で決定した。

頭部上方は灰白質が扁桃体、海馬、基底核と混在し、境界の同定が困難であるが、海馬の外側、前方、上方の境界を確認する構造物として側脳室下角、鈎状窩を使用した。海馬白板も上前方の境界を確認する構造物である。矢状断像も使用し、前方境界を決定した。また、水平断像も前方内側境界の確認に使用した。内側と下方の境界は、体部の境界と同様であった。

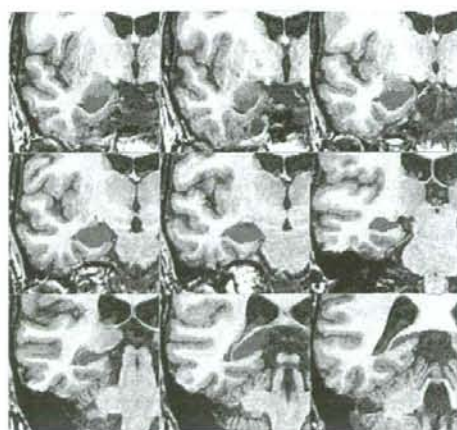


図1、海馬境界の例、左上図から海馬の前部から後部に向かって示す

扁桃体のトレースは、まず、冠状断像で、扁桃体と側頭葉頸部が灰白質と同等の大きさに見える最前方スライス

を決定し、このスライスを扁桃体前方境界とした。扁桃体は、嗅内溝からトレースを開始し、半月回から脳槽に抜けるように描いた。詳細は松岡らの報告に記述されている（松岡ら、脳神経、55巻8号2003年）。

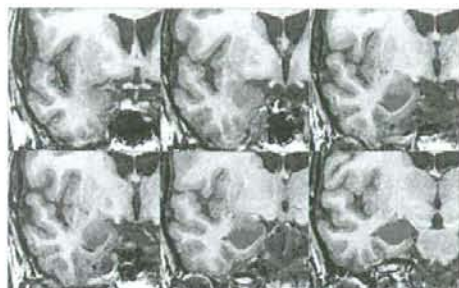


図 2、扁桃体境界の例、左上図から、扁桃体の前部から後部に向かって図示（上記の図1と重複するスライド含む）

測定するMRI脳画像数は264画像であった。右の海馬・扁桃体体積測定に際し、左右のバイアスを防ぐために測定者にブラインドで、左右反転した画像を作成し、264画像に追加した。また、測定順によるバイアスを避けるため順をランダム化し、測定精度の中間評価として評価者内（再測定）信頼性を評価するため、100画像ごとに10画像を複製しランダムな順で挿入した。更に、最終的な再測定信頼性評価のために全画像から30画像を複製しランダムな順で挿入した。結果として全体で660画像のトレースを行うこととした。最終的な主目的は660画像測定時の30画像の評価者内信頼性としての級内相関（ICC）値としたが、本研究では、その中間である330画像までの測定結果を基に信頼性を評価した。

実際の測定手順では、100画像ごとの評価者内信頼性を算出し、このICC値が0.7以下の場合はその区画の100画像を再度測定することとした。

2) 大うつ病の治療反応性を予測する部分脳体積の検討

広島大学医学部附属病院を受診し、

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-(time 1 HAMD得点)/(pre HAMD得点)」と操作的に定義した。背景要因、医学的要因は面接および診療録から調査した。構造MRIの撮像はGE製1.5テスラのMRIを用いて、MPRAGEシークエンスにより撮像を行った（192スライス、thickness=1.0mm、TR=2160ms、TE=3.93、flip angle=15度、FOV=256mm）。得られた脳画像はDICOM形式からAnalyze形式に変換し、前述の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