

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康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。

B-5. 難治性うつ病の診断・治療の生物学的マーカー開発に関する研究

(1) 対象1

呉医療センター倫理委員会での承認をうけ、文書によるインフォームドコンセントを得た、気分障害(うつ病および躁うつ病)患者56名(全例服薬中、部分あるいは完全寛解状態)および健康人56名を対象とした。

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

(2) 対象2

国立精神・神経センター武蔵病院倫理委員会での承認をうけ、文書による同意が得られたうつ病患者16名(全例服薬中、部分あるいは完全寛解状態)および健康者16名を対象とした。

患者および健康者の男女比は同じであり8:8であった。平均年齢は患者群53.2才であり健康者群53.8才と比較して差は無かった。発病年齢は45.2

才であった。病相エピソードは平均8.5回であり、抗うつ薬内服量はイミプラミン換算で117.0mgであった。

(3) 方法

対象1において、血中GDNFおよびTGF- β について、全血サンプルを酸処置し、ELISA法を用いて定量化を行った。血中のシグマ-1受容体蛋白の同定についてはウエスタン法にて行った。具体的には全血をPBSで希釈して非還元状態でSDS-PAGEを行い、抗シグマ-1受容体抗体[rabbit polyclonal serum against guinea pig sigma-1 receptor (144-165)抗体: NIH, Su博士から供与]および2次抗体(抗rabbit HRP conjugated IgG抗体: バイオラド社)を用いて測定した。得られたバンドをスキャナーで取り込み数値化した。メンブレンごとに対照サンプルをいれて、メンブレン間のばらつきがないように補正した。

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

対象2においては、血清を用いてVEGFおよびbFGFについてELISA法にて定量化を行った。

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

B-6. 難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有効性

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38例である(性別M/F: 12/26, 年齢 54 ± 16 yr)。28例がDSM-IVの大うつ病性障害、10例が双極I型障害(最も最近のエピソードがうつ病)であり、26例が精神病性の特徴を伴っていた。全例に対して非定型抗精神病薬による治療が行われた。精神症状の評価はHamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)を用いて行い、Ham-D得点が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。錐体外路症状の評価は Simpson and Angus Scale (SAS)を用いて行なった。また、非定型抗精神病薬投与直前と投与4週間後に採血を行い 3-methoxy-4-hydroxy phenylglycol (MHPG), homovanillic acid (HVA)の血中濃度を HPLC-ECD 法、brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF α)の血中濃度を sandwich ELISA法でそれぞれ測定した。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。加えて、性別年齢を一致させた健常者群 106 例と SSRI/SNRI 反応群 (fluvoxamine, paroxetine, sertraline, milnacipran 投与 8 週間後の Ham-D が 50%以上改善した症例) 44 例も設定した。

B-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
うつ病長期転帰 1972年に開始された the Schedule for Standardized Assessment of Depressive Disorders (WHO/SADD)研究にエントリーされた患者の 94.4%である、102例に関して、89例には直接面接(一部は電話面接)を行い、6例は診療録や他の情報源により調査を行い5年後の状態を調査した。73例は病相、間歇期にあり、35名は病相期間中であった。結果は表1にまとめる。

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

シロスタゾールを脳梗塞後うつ病患者10名に関して50-200mg投与し、0、4、8、12週時のHAM-D、血清BDNFを測定した。BDNFを Promega BDNF Emax™ ImmunoAssay System を用いELISA法により測定した。

研究3 神経幹細胞に対するうつ病治

療薬の影響

長崎大学動物実験指針に従い、胎齢15.5日マウス胎仔脳から線条体原基を分離・分散後、成長因子 [EGF(20ng/ml)]を加えたMHM(Media Hormone Mix)培養液中に 20×10^4 cells/ml となるように懸濁し、 $37^\circ\text{C} \cdot 5\% \text{CO}_2$ にて neurosphere 法によって T75 フラスコを使い培養を行った。培養6日後に培養液を 50ml tube に回収して、1200rpm・5分・RTで遠心分離後、上清をアスピレーションして、上記MHM培養液を2ml加え、ピペッティングによって機械的に neurosphere を解離した。その溶液を $40 \mu\text{m}$ セルストレーナーに通した後、溶液をセルストレーナーに通した後、Lab-tek chamber slide に細胞を播種しました。ポリエリジンとラミニンでコートした Lab-tek chamber slide に細胞濃度 22.8×10^4 cells で播種しました。それぞれのチャンパーに 1%FBS および炭酸リチウム ($0 \mu\text{M}/100 \mu\text{M}/500 \mu\text{M}/1000 \mu\text{M}$) を添加し、4日間培養しました (EGFやbFGFは除去)。培養4日目に4%PFAを添加し、反応をストップさせ、比較的未分化なニューロンマーカーである TuJ1 およびアストロサイトのマーカーである GFAP にて2重染色を行った。染色2日目に GFAP に対して Alexa 568 を、TuJ1 に対して Alexa 488 を用いて染色を行った。なお、核染色には hoechst 33258 を用いた (図2)。

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

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⁵⁾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 (FEV_{1.0})、%1秒量 (%FEV_{1.0})、1秒率 (FEV_{1.0}%) を測定した。

④ GOLD (Global Initiatives for Chronic obstructive Lung Disease) の重症度分類⁴⁾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 (FEV_{1.0} が予測 FEV_{1.0} の 50%以上)、重症 (FEV_{1.0} が予測 FEV_{1.0} の 30～50%)、最重症 (FEV_{1.0} が予測 FEV_{1.0} 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)³⁾ の日本語版を使用した。CES-D は 20 項目の質問から構成され、それぞれ 4 段階評価で合計 60 点のうち、16 点以上を抑うつありと判定する。

⑥QOL 評価

呼吸器疾患特異的な QOL 評価法である St. George's Respiratory Questionnaire (以下 SGRQ)⁶⁾ 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。

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
FEV _{1.0}	(L)	0.88±0.4
%FEV _{1.0}	(%)	41.7±25.7
FEV _{1.0} %	(%)	43.1±16.7
GOLDの重症度 (名)		
I～II	11	III 16
		IV 14
(Mean±SD)		

B-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

1995年当科で調査した難治性うつ病34例(井上他1996)のうち、1995年以降1年以上経過を追うことが出来た26例(双極性うつ病5例、単極性うつ病21例)について最長11年間の前向き長期転帰調査を行った。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。臨床背景・最終診断・寛解の有無・再発・増強治療の効果について検討した。なお、本研究は自然史的(naturalistic)な調査であり、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。

研究2 難治性うつ病の症状・臨床背景

1995年に北海道大学病院精神科の外來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。

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

1997年4月～2001年12月の当科初診患者のうち、13歳以上25歳未満で、初診時に大うつ病と診断された211名を抽出した。そのうち、過去に抗うつ薬の使用経験がなく、当科にて8週間以上治療が継続され、その間に診断変更されなかった51名を調査対象とした。性別、家族歴、初診時年齢、初診時診断、最終診断、診断変更日に加えて、抗うつ薬治療開始8週後の治療反応性および8週以内の副作用を診療録から調査した。症状の評価にはClinical Global Impressions (CGI)を用い、抗うつ薬開始時と開始8週後の評点の差が2点以上あるものを「反応者」と定義した。2群間の比較には1検定・Fisherの直接法を用い、診断変更の割合はKaplan-Meier法とLog Rank検定量を用いて比較した。なお、本研究は自然史的(naturalistic)な調査であり、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。

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

北海道大学病院精神科神経科(以下当科)に現在通院中あるいは入院中の難治性単極性うつ病患者(DSM-IV-TR)

を対象とした。少なくとも2種類の作用機序の異なる抗うつ薬を最大用量まで服用し、4-6週間治療を継続した患者のうち、ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)17項目が15点以上、あるいは中等症以上(DSM-IV-TR)の症状を有する患者を研究に組み入れた(抗うつ薬への治療反応性に基づいたStage分類でStage 2以上: Thase & Rush 1995)。重篤な内科的疾患あるいは脳器質疾患を有する患者は除外した。ドパミン・アゴニストの予想される副作用と期待される効果を十分に説明し、適応外処方であることを伝えた上で、文書による同意を得た患者を研究に組み入れた。十分量の抗うつ薬に併用する方法でドパミン・アゴニスト(pramipexoleを第1選択として、副作用等の問題があるときはcabergolineを第2選択とした。ただし2007年4月以降はpramipexoleのみを選択した)を低用量から漸増し、8週間治療した。8週間の治療期間の間、2週ごとにHAM-D17項目とMontgomery-Asbergうつ病評価尺度(MADRS)を評価した。8週間の治療前後にFDG-PETを検査し、SPM解析を行うこととした。8週間の治療前後で血漿HVA濃度と機能の全体的評定(GAF)尺度を測定、評価した。8週間の前に中止となった症例は解析の際にLast observation carried forward (LOCF)法によって取り扱った。

本研究は北海道大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

8-9. 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

これらの対象に対して、2ヶ月間毎日基礎体温を測定してもらい、PMDDやPMSの症状が生じたか否か、その程度はどうか、という月経日記をつけてもらい、月経周期と症状発現の関連を検討した。エストロゲンやプロゲステロンも測定した。

次に、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を行った。なお、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)。そこで被験者 24 名を、PMDD 群 7 名、PMS 群 8 名、正常対照群 9 名の 3 群に分類し、卵胞期、黄体前期、黄体後期の 3 つの時期にパロキセチン 20 mg を用いた負荷試験を行った。

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

中枢セロトニン神経機能の推定に関しては研究 1 で述べた方法を用い、電気けいれん療法の前後で負荷試験を行った。BDNF の測定も電気けいれん療法の前後で行った。睡眠覚醒リズムの評価のために、アクチグラムを電気けいれん療法の前に施行した。

研究 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

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

研究 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

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

B-10. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する研究：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变化に関する検討 (Ishizaki ら, 2008)

55 歳以上のうつ病患者 25 名。初診時と治療開始から平均 13.7 週後にハミルトンうつ病評価尺度 (HRS-D) と脳血流 ECD-SPECT とを実施した。局所脳血流 (rCBF) に関する定量評価は Statistical Parametric Mapping (SPM) 99 を用いた。本研究は昭和大学・医の倫理委員会の承認を受けた。各被験者には本研究の主旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。

研究 2 寛解期の大うつ病における実行機能障害 (Nakano ら, 2008)

対象は寛解期にある大うつ病患者 79 名と健常対照者 85 名。各被験者はウィスコンシンカード分類検査 (WCST)、Stroop課題、語頭音による語の流暢性課題 (VFT) を施行された。患者群・健常群ともに若年群と高齢群に分け、4 群間で比較を行った。

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

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)

対象は EOD 群 11 名、LOD 群 12 名、健常対照群 13 名。うつ病の臨床症状は EOD 群と LOD 群で同様であった。頭部 MRI 上、LOD 群では EOD 群より多くの皮質下血管性変化を認めた。本研究は昭和大学・医の倫理委員会の承認を受けた。各被験者には本研究の主旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。

NIRS 画像は、52 チャンネルの日立 ETG-4000 を用いて撮像した。VFT 遂行中の oxy-Hb 濃度の変化量を算出し、評価した。

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)

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

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

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

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

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

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)

研究5では、大うつ病性障害の入院患者 191 名を対象に、人口統計学的背景、症状、入院時の甲状腺機能、薬物療法に関し、診療録に基づいた調査を行った。

なお、本研究は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、患者の個人情報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

C-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) 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2; 多施設共同後方視研究>

1) 難治性うつ病の臨床背景および病像

解析対象となった難治性うつ病は 52 例で、平均年齢 42 才、75%に同居家族があり、54%が休職中、無職であった。臨床的特徴として、平均罹病期間は 5.8 年で、今回が初回エピソードであったものが 38%で、反復性の経過を取るものが 62%であった。調査時点での CGI 評価による重症度は 4.3 点で中等度と高度の間で、HAMD は平均 17.9 点であった。調査時点での GAF は 55 で、今回のエピソード期間中の最低は 42 であった。13%で今回のエピソード期間中に自殺企図を認め、生涯では 22%の症例で認めた。今回のエピソードの持

続期間は、6-12ヶ月が48%であったが、24ヶ月以上持続する症例も39%も含まれていた。パーソナリティ障害および傾向の併存は12%、一般身体疾患の併存は15%、心理社会的および環境的問題を58%に認めた。Massachusetts General Hospital Staging Method to Classify Treatment-Resistant Depressionによる治療抵抗性は5点以下が64%、5-10点が20%、10点以上が16%であった。ETIによる幼少期トラウマ体験は4点であった。NEO-FFIでは、神経症傾向33.8、外向性17.1、開放性27.5、調和性29.4、誠実性24.4であった。頭部MRI検査を実施した症例中、10%に潜在性脳梗塞を認めた。

2) 難治性うつ病の心理社会的要因および臨床病像の解析 (表2)

一部の要因に関しては、群間の比較を行った。同居家族のあるもので治療抵抗性得点は高く、今回の自殺企図が多かった。また、反復性エピソード群で単一エピソードと比べて重症度(CGI、GAF)が高かった。

相関解析の結果、難治性うつ病全体では、治療抵抗性得点と生涯のエピソード数で正の相関を認め、今回の自殺企図と外向性・開放性との間に負の相関を認めた。また、今回のエピソード中の最低GAFと罹病期間・生涯のエピソード数・神経症傾向との間に負の相関を認めた。

3) 難治性うつ病の心理社会的要因および臨床病像の性差に関する解析

性別の解析では、男性ではHAMDと生涯のエピソード数・罹病期間、罹病期間と最低GAF、幼少期トラウマと神経症傾向との間で正の相関を、今回の自殺企図・生涯の自殺企図と外向性・開放性との間で負の相関を認めた。また、女性では、治療抵抗性得点と生涯のエピソード数・今回の自殺企図、幼少期トラウマと現在のエピソード持続期間とGAFとの間に正の相関を認め、幼少期トラウマとHAMD・CGIが負の相関の相関を認めた。

4) 後方視研究と前方視研究の比較 (表3)

難治度がより高いと考えられる後方視研究の難治性うつ病(後方視難治群)と、前方視研究のデータを比較した。前方視寛解群と比べて後方視難治群では神経症傾向が高く、外向性が有意に低くかった。一方、前方視難治群において有意差は認めないものの、神経症傾向は後方視難治群と同等で、外向性は他の二群の中間の値を示していた。〈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。

C-2. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する生物学的研究

C-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

BDNF発現量の治療前・後での比較では、治療前が 2.094 ± 0.343 (mean \pm S.E.M.) BDNF mRNA/GAPDH mRNA であるのに対して、治療後は 2.670 ± 0.722 と発現は亢進していたが有意ではなかった。GDNF発現量の治療前・後での比較でも、治療前が 29.052 ± 12.905 (mean \pm S.E.M.) GDNF mRNA/GAPDH mRNA であるのに対して、治療後は 78.297 ± 43.873 とBDNF mRNA同様に発現は亢進していたが有意ではなかった。

抗うつ薬(SSRI 或いは SNRI)に対する治療反応性について、治療前のBDNF、GDNF mRNA発現から予測できないかという観点から、治療前のBDNF、GDNF mRNA発現量を寛解群と難治療群に分類して解析を行った。なお寛解群は、本研究班で行った前方視研究のプロトコールにある抗うつ薬第二治療ステップまでで寛解した群である。また難治療群は、この抗うつ薬第二治療ステップ

までの治療で、寛解とならなかった群である。BDNF 発現量については、寛解群が 1.529 ± 0.288 であるのに対して、難治群では 3.981 ± 1.293 と有意に発現が亢進していた。GDNF 発現量についても、寛解群が 9.809 ± 5.697 であるのに対して、難治群では 88.297 ± 50.159 と有意に発現が亢進していた。C-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

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。

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

[検討-1] 符号化フェーズでは、左前頭前野、内側前頭前野、海馬、及び視覚野の賦活が認められた(図 2)。さらに符号化フェーズにおける脅威語条件では、中性語条件に比較して左中側頭

回と後部帯状回の活動が亢進していた。想起フェーズでは符号化フェーズで賦活していた領域に加え、右前頭前野も賦活していた。また、想起フェーズにおける海馬活動は、脅威語条件よりも中性語条件において亢進していた。また、海馬の活動と正答率の関連を検討したところ、想起フェーズにおいて有意な正の相関 ($p < 0.001$) が認められた(図 3)。

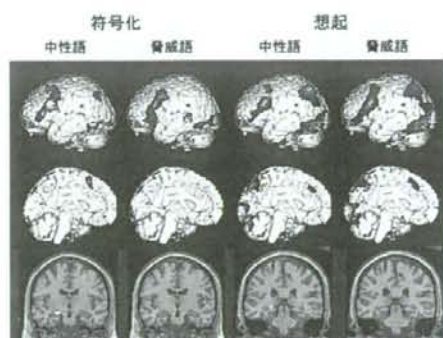


図 2 単語を用いた連合記憶課題における各条件の脳活動

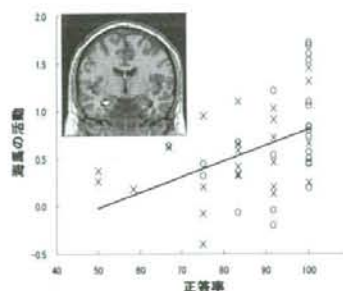


図 3 連合記憶課題における正答率と想起フェーズの海馬活動の相関

[検討-2] 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4)。

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5)。

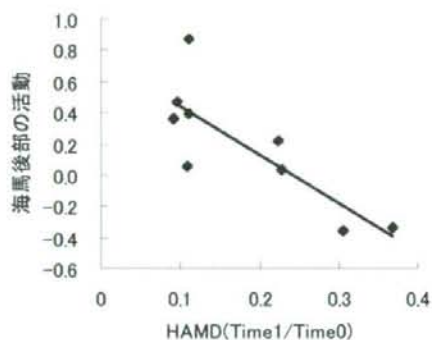


図4 海馬の活動と治療反応の相関

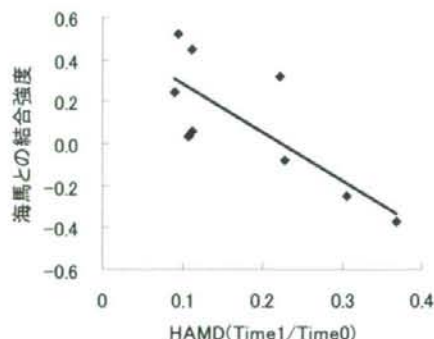


図5 海馬との左外側前頭前野の結合性と治療反応の相関

C-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

以前の報告で1-110画像中の10画像における海馬体積の評価者内信頼性 ICC=0.98、扁桃体 ICC=0.99、111-220画像中ではそれぞれ、0.96 および 0.77 であることを報告した。その後の221-330画像中の ICC を計測・計算した。結果、海馬体積測定では ICC=0.99、扁桃体体積測定では ICC=0.82 であった。1-330画像中の全30画像を用いた計算では海馬、扁桃体体積測定それぞれで0.98、0.91であった(図3および図4)。各100画像中に挿入された2度測定用10画像とは別に、1-660画像中にランダム順で挿入された2度測定用画像を用いた ICC の計算結果は、1-330画像中に10画像ペアが埋め込まれており、その測定力算出した評価者内信頼性を示す ICC 値は海馬、扁桃体体積測定それぞれで0.95、0.72であった。

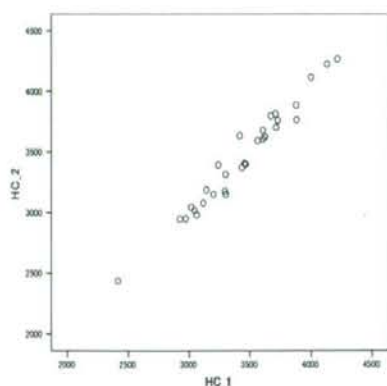


図3 海馬体積一度目測定と二度目測定の値プロット図 (HC_1: 海馬体積一度目測定値; HC_2: 海馬体積二度目測定値; 単位は mm³)

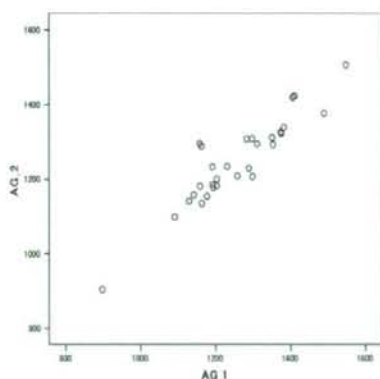


図 4、扁桃体体積一度目測定と二度目測定の値プロット図 (AG_1: 扁桃体体積一度目測定値; AG_2: 扁桃体体積二度目測定値; 単位は mm³)

また、測定順による時間的な偏りを検討するため、測定順による海馬体積、扁桃体体積値をプロットした図 5 を以下に示す。測定順による偏りは散布図からは認められなかった。

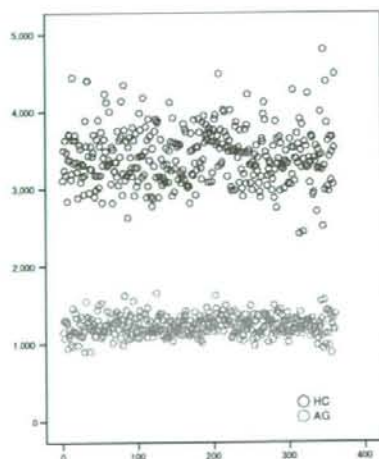


図 5、測定順ごとの海馬体積 (HC) および扁桃体体積 (AG) 値 (横軸: 測定順; 縦軸: 体積値 mm³)

2) 大うつ病の治療反応性を予測する部分脳体積の検討

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

表 2 に各群のマニュアルトレース法による部分脳体積を記述した。左海馬体積比、右海馬体積比とも反応率と関連を認めなかった (それぞれ、部分相関係数 $r=0.15$, $p=0.66$; $r=0.45$, $p=0.27$)。左扁桃体体積比も反応率と有意な関連を認めなかった ($r=0.32$, $p=0.34$)。しかし、右扁桃体体積比は部分相関係数 $r=0.71$, $p=0.006$ と有意な関連を認めた。

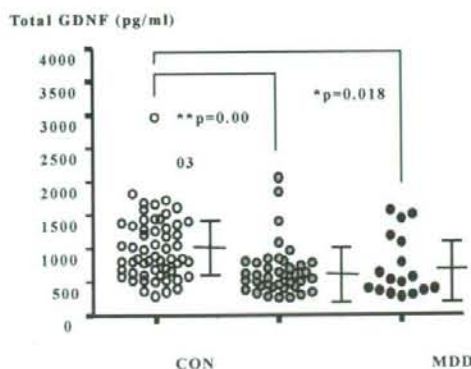
参照として行ったうつ病患者と健常者の比較では海馬、扁桃体体積比とも有意な差を群間に認めなかった。

VBM 解析では、治療反応性の悪さと右扁桃体、内側前頭前野、尾状核などの部分脳体積が関連した (uncorrected $p < 0.001$) (図 6、図 7 参照)。VBM 解析においても、参照として実施した健常者とうつ病患者の群間比較で、有意に部分脳体積に差のある部分を認めなかった。

C-5. 難治性うつ病の診断・治療の生物学的マーカー開発に関する研究

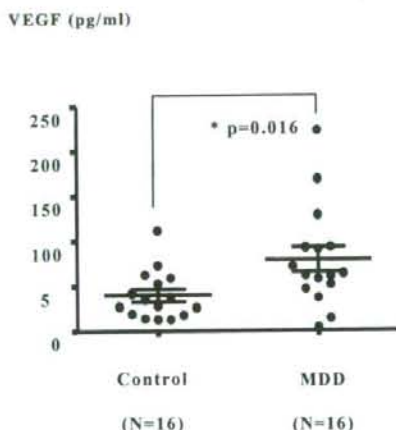
(1) うつ病 (MDD) および躁うつ病 (BP) 患者の血中 GDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低かった ($P < 0.05$) (Fig1)。一方、血中 TGF- β 濃度は健常人との差は見られなかった (data not shown)。

Fig.1



(2) 血中 VEGF 濃度は、うつ病患者で有意に高かった ($p=0.016$) (Fig. 2) が、血中 bFGF 濃度は有意な差はなかった (data not shown)。特に、うつ病患者群の中で精神疾患の遺伝負因 (FH: Family History) のある患者に VEGF が高い傾向が見られた (data not shown)。血中 VEGF と抗うつ薬内服量の間には有意な相関はなかった (data not shown)。

Fig.2



(3) ヒト血中シグマー 1 受容体蛋白の測定

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。

(4) 血中シグマー 1 受容体における気分障害患者群と健常者群の比較

気分障害患者群 (Mood disorders) と健常者群 (Control) では血中シグマー 1 受容体蛋白濃度に有意な差は見られなかった (data not shown)。気分障害患者群をうつ病 (MDD) および躁うつ病 (BP) 患者群に分けて検討したが、健常者群と比較して有意な差はみられなかった (data not shown)。

(5) 血中シグマー 1 受容体における性別による比較

次に男女にわけて検討したところ、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 (Fig 3)。MDD と BP いずれも男性患者群は男性健常者群と比較して有意に低下していた (data not shown)。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 (Fig 4)。MDD と BP いずれも女性患者群は女性健常者群と比較して有意差は見られなかった (data not shown)。

Fig. 3 男性気分障害患者における血中シグマ1受容体の低下

Protein band density of sigma-1 receptor in whole blood

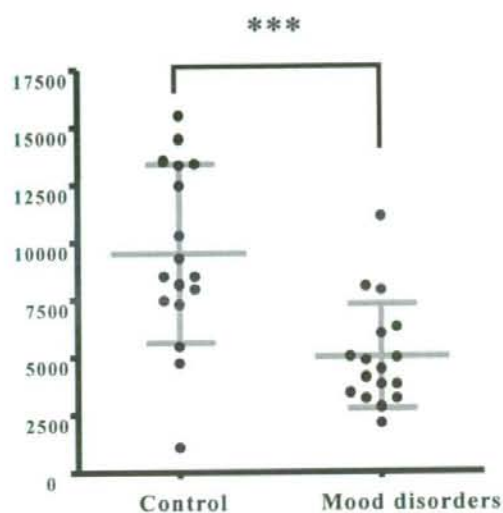
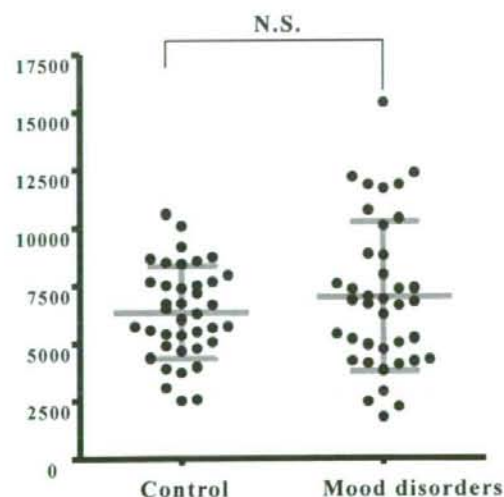


Fig. 4 女性気分障害患者における血中シグマ1受容体の検討

Protein band density of sigma-1 receptor in whole blood



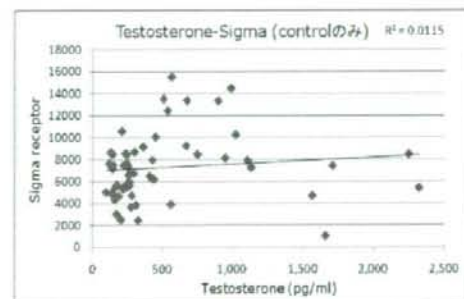
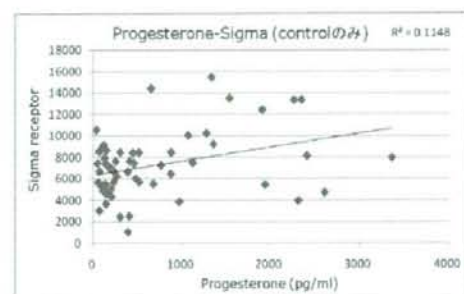
(6) 血中ステロイドホルモン濃度の性差

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。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高濃度に存在した(data not shown)。

(7) 健常人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正の相関

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の間にそれぞれ有意な正の相関を認めた(Fig. 5)。

Fig 5



(8) 気分障害患者群と健常者群における血中ステロイドホルモン濃度の比較

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

一方、男女別において検討したところ、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。

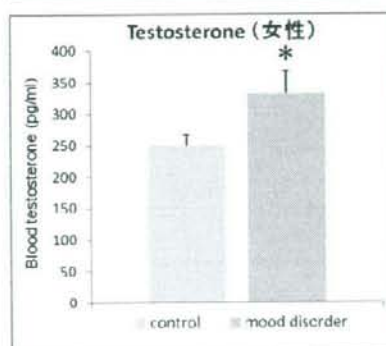
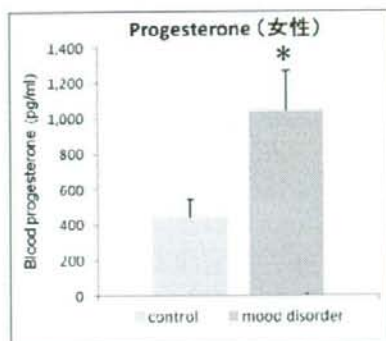
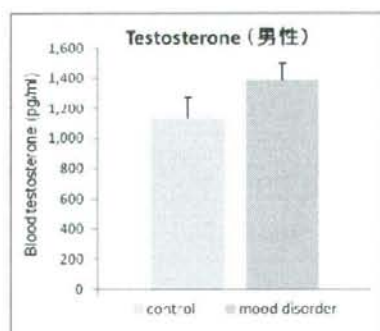
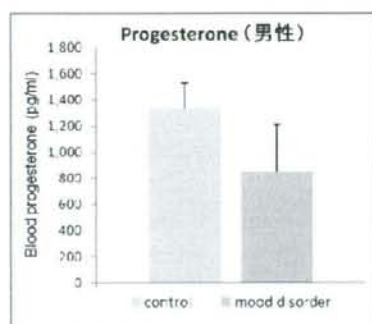


Fig.6



C-6. 難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有効性

(1) 38 例中 34 例で先行薬物が投与されており、先行投与薬物は paroxetine 10 例、lithium 5 例、valproic acid 5 例、milnacipran 5 例、fluvoxamine 3 例、sertraline 3 例、amoxapine 1 例、amitriptyline 1 例、clomipramine 1 例であった。残り 4 例は先行投与薬物がなかった。(2) 追加投与した非定型抗精神病薬は risperidone 22 例、olanzapine 7 例、perospirone 5 例、aripiprazole 4 例であった。(3) 反応群の割合は risperidone 追加群で 9/22 (41%)、olanzapine 追加群で 3/7 (43%)、perospirone 追加群で 2/5 (40%)、aripiprazole 追加群で 2/4 (50%) であり、全体で 16/38 (43%) であった。(4) 大うつ病性障害群では非定型抗精神病薬追加により 12/28 (43%) が、双極 I 型障害群では 4/10 (40%) が反応群となった。(5) 精神病性の特徴を伴うもので

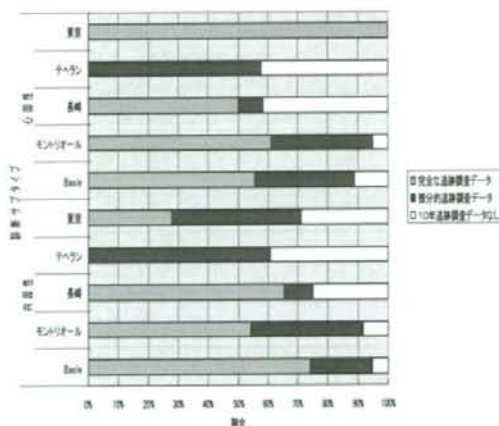
は13/28 (46%)、伴わないものでは3/10 (30%)が反応群となった。(6)非定型抗精神病薬投与前の血中 MHPG 濃度は反応群と非反応群に差はなかった。(7)非定型抗精神病薬投与前の血中 HVA 濃度は反応群では非反応群と比べて有意に高値であった(反応群 9.0 ± 4.2 ng/mL, 非反応群 6.6 ± 2.9 ng/mL, $p=0.038$)。(8)血中 HVA 濃度の変化と HAM-D 得点の変化には有意な負の相関が認められた($r=-0.318$, $p=0.046$)。(9)血中 BDNF 濃度は、健常者群と比較して、SSRI/SNRI 反応群、難治群で有意に低値であった(健常者群; 2.1 ± 0.7 ng/mL, SSRI/SNRI 反応群; 1.3 ± 0.6 ng/mL, 難治群; 1.2 ± 0.7 ng/mL)。しかし、SSRI/SNRI 反応群と難治群との間には差はなかった。(10)難治群では、非定型抗精神病薬追加投与前への反応群では4週間後の血中 BDNF 濃度が増加したが、非反応群では変化がなかった。(11)血中 IL-6 濃度は健常者群と比較して、難治群、SSRI/SNRI 反応群では有意に高値であった(健常者群; 2.0 ± 0.6 pg/mL, SSRI/SNRI 反応群; 2.4 ± 0.5 pg/mL, 非反応群; 2.7 ± 0.3 pg/mL)。(12)さらに難治群では血中 IL-6 濃度が SSRI/SNRI 反応群よりも有意に高値であった($p=0.046$)。(13)血中 TNF α 濃度は健常者群と比較して、難治群、SSRI/SNRI 反応群では有意に高値であった(健常者群; 11.4 ± 2.5 pg/mL, SSRI/SNRI 反応群; 12.9 ± 2.0 pg/mL, 非反応群; 13.2 ± 1.6 pg/mL)。(14)難治群では非定型抗精神病薬への反応群では4週間後の IL-6 や TNF α 濃度が低下したが、非反応群では変化がなかった。(15)血中 BDNF 濃度は健常者群と比較して、難治群、SSRI/SNRI 反応群では有意に低値であった(健常者群; 1.9 ± 0.5 pg/mL, SSRI/SNRI 反応群; 1.1 ± 0.3 pg/mL, 非反応群; 1.1 ± 0.3 pg/mL)。(16)難治群では非定型抗精神病薬への反応群では4週間後の BDNF 濃度が増加したが、非反応群では変化がなかった。(17) SAS 得点は非定

型抗精神病薬投与前、投与4週間後それぞれ 0.9 ± 0.3 , 1.1 ± 0.5 であり有意な変化はなかった。

C, D-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—

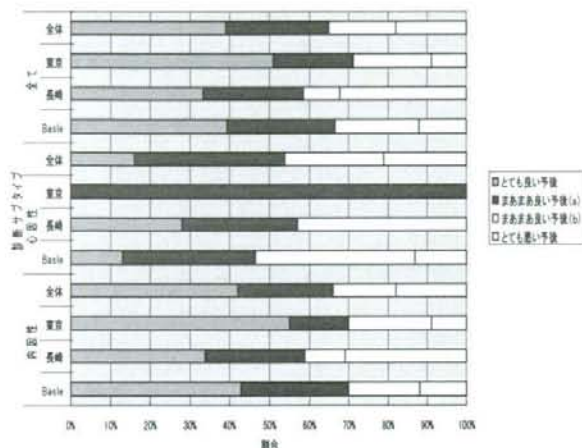
研究1 うつ病のWHO長期予後調査
うつ病患者のコホートは、パーゼル、モントリオール、長崎、テヘラン、東京とし、各地域の専門機関を研究参加施設と定めた。患者は社会的・臨床的機能を測る標準化された尺度を用い、少なくとも2年以上無価値観・失望感・気分の落ち込み・心気的不安・企死念慮・自責の念などが持続しているとスクリーニングによって認められた患者573名のうつ病患者が、前述の5地域のセンターに登録された。各患者は調査した精神科医によって ICD-10 に基づき診断され、その病因を大きく内因性(56.7%:双極性障害・遅発性うつ病)・心因性(37.2%:神経症性うつ病・反応性うつ病・疲労性うつ病)と分類し、各グループごとの臨床的経過・受診率・自殺行為・社会的機能を追跡調査した。その結果、10年間の追跡調査ができたのは439名(79%)であった(図1)。

図1. 場所と内因性・心因性うつ病サブタイプによる追跡調査の完遂度



これらの結果より、まず臨床的・社会的予後の基準から明らかになったことは、まず全体の 1/3 (36%) は、少なくとも追跡調査中に一回は再発し、それらの半分 (18%) は予後が非常に不良であったが、全体の 1/4 の患者は再発せずに軽快した (図 2)。

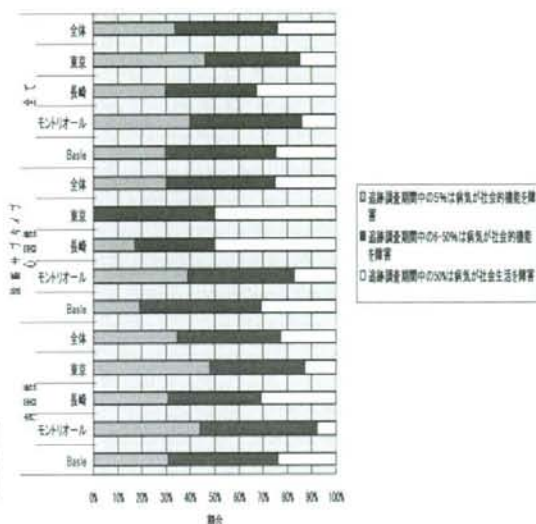
図2. 社会的・臨床的機能 (%) による10年予後の分類



また、多くの内因性うつ病の患者が、心因性うつ病患者患者より 2 倍予後が良い結果をしめしているものの、統計的な有意差は認められなかった。

病気の予後評価として、追跡調査中にどの程度普通の社会生活を果たせていたかの「社会的機能」のみに着目してみた (図 3)。全体の約 36% の患者が、追跡調査中の 95% 以上の間普通の社会的機能が果たせていたが、43% の患者は調査機関中の 6~50% は病気のため社会的機能が障害されていた。うつ病が社会生活に大きな影響を与え、患者の生活基盤を大きく障害する病であることを裏付ける結果となっている。ここでも内因性うつ病と心因性うつ病での比較をおこなったが、有意な差はなく、病因に問わず症状による社会的機能の低下が大きいことが分かった。

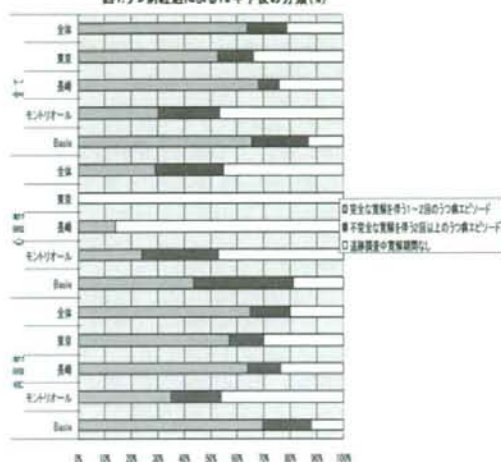
図3. 社会的機能低下による10年予後の分類



病気の進行・経過については、再発の回数とエピソード間の寛解の程度により分類された (図 4)。これによると、21% の患者が、調査期間中全く寛解が見られない最も悪い予後を示し、内因性のほうが心因性より 2 倍以上経過がよく、統計的な有意差も認められ、これは、内因性うつ病のほうが薬物療法が効を奏しやすく、心因性うつ病よりもコントロールがしやすいとされる一般的な臨床的見解を支持する結果となった。

この追跡調査と別の地域で、別の基準を用いて Kiloh (1988) によって行われた同様の調査とを比較したところ、①うつ病患者の約 20% は初回以降のエピソードなしに寛解、②20% は慢性的な予後をたどる、③残りの人はうつ病エピソードを持ちつつも寛解期間も持つと、今回の追跡調査とほぼ同様の結果が得られた。こうした比較により、今回得られた結果は、世界的に共通した臨床的予後を示唆するものと思われる。

図4.うつ病経過による10年予後の分類(%)

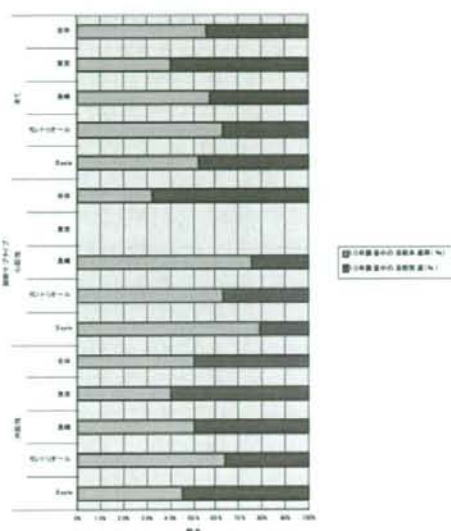


また、うつ病エピソードの長さで分類すると、1/5 (22%) の人は1年以上のうつ病エピソードが少なくとも1度はあり、そのうち10%の人は調査中に2年以上継続したうつ病エピソードが見られ、内因性のうつ病患者よりも心因性うつ病患者のほうが、約2倍慢性化しやすいことが示唆された。

最後に、自殺による予後評価を行ったところ(図6)、11%の人は追跡調査中に自殺で亡くなり、そのうちさらに14%は自殺未遂があった。心因性のうつ病患者のほうが、明らかに自殺企図が多い傾向にあったが、完遂する割合は低かった。これは前述した心因性うつ病患者のほうが慢性化しやすく、また治療経過が良くないために、患者の社会的機能が低下して日常生活に支障をきたし、悲嘆にくれて自殺するリスクが高くなると考えられる。こうした点からも、近年の自殺者増加の裏側に、心因性のうつ病に端を発した難治性うつ病の人々の存在があるのではな

いかと考えられる。

図6.追跡調査中の自殺行為による10年予後の分類



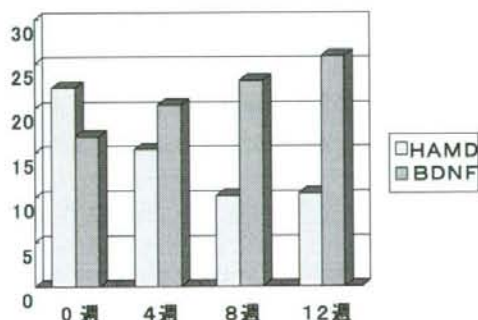
以上のように長崎WHOセンターにおけるうつ病の長期転帰の結果では、①約20%のうつ病患者は慢性化する。②約20-50%のうつ病患者は社会機能を損なう③心因性は内因性より予後悪く、自殺率が高い④うつ病患者の10%は自殺を試みるようになった。従ってうつ病の難治因子として心因・心理学的要因を同定する事が重要であり、今後心理社会的検討を加え、今回の結果をもとに、プロスペクティブな研究を加え、さらなる解析を行う予定である。

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

これまで報告者らは薬理学研究から向精神病薬の作用点として2次メッセンジャーを中心とした脳情報伝達系の関与を示し、また神経幹細胞において抗うつ薬が神経細胞分化機能を促進し、これにCREB-BDNF系が関与することを報告した。よって気分障害の原因と治療に関与する神経可塑性の基盤がcAMP-CREB-BDNFから神経幹細胞を介して行われていることが強く推察され、

脳情報伝達系を介して、内在性神経幹細胞を活性化することが新たな気分障害の治療法として最も有力な方法であると考えられた。HAMDは経時的に減少を示し、血中BDNFは経時的に増加を示した。そこでプレリリミナーであるが基礎研究において、cAMP-CREB系を活性化することが確認され、神経幹細胞の増殖に影響を与えることが確認された。臨床的に脳梗塞の再発予防に有効であるPDE（ホスホジエステラーゼ）3B型の阻害薬シロスタゾールを10名の脳梗塞後うつ患者に投与したところ、症状の改善と血中BDNFが経時的に増加を示し、新たなうつ病の治療薬としての可能性が示唆された。今後症例数を増やしていく臨床的に脳梗塞の再発予防に有効であるPDE（ホスホジエステラーゼ）3B型の阻害薬シロスタゾールを5名の脳梗塞後うつ患者に投与したところ、症状の改善と血中BDNFが経時的に増加を示し（図1）、新たなうつ病の治療薬としての可能性が示唆された。今後症例数を増やしていく予定である。

（図1）老年期うつ病に対するシロスタゾールによる抗うつ効果とBDNFの変化



研究3 神経幹細胞に対するうつ病治療薬の影響

老年期うつで効果が認めれたシロス

タゾールは神経幹細胞の増殖を濃度依存的に抑制した（図1）幼弱な神経細胞のマーカーであるTuj1陽性細胞数は、どの濃度でもコントロール群に比べ減少が認められ、1000 μ Mではコントロール群に対して統計学的に有意に減少がみられた（図3）。一方グリアのマーカーであるGFAP陽性細胞に関しては、500 μ Mまでは増加傾向を示したが、1000 μ Mでは統計学的な有意差を持って減少が認められた（図4）。これまで我々は炭酸リチウムが濃度依存的に神経幹細胞の増殖能を促進することを報告しているが、このことは増殖の過程と分化は単純に同一というよりむしろ拮抗的なバランスが存在している可能性が示唆され、うつ病の難治化・慢性化にはグリア細胞の役割が重要であることが推察された。

研究4 うつ病の難治化における身体変化要因：COPDにおけるうつ病疫学調査

表1に対象者の特性を示した。肺機能検査では、1秒量が $0.88 \pm 0.4L$ と低値であり、GOLDの重症度別にみると、軽症～中等症は11名（26.8%）、重症16名（39.0%）、最重症14名（34.2%）と、重症と最重症の患者が約8割を占めていた。抑うつは41名中22名（53.7%）に認められ、重症度と抑うつの有無との間に有意差があった（図1）。また抑うつあり群はなし群に対して、肺機能（VC、%VC、FVC、%FVC、FEV1.0）が有意に低く、SGRQのActivity、Impact、Totalの点数が有意に高かった（図2）これらの結果から、重症度が高い患者ほど抑うつが強く、身体機能の低下と抑うつが進行するに伴い、QOLも低下することが明らかになった。特に入院患者における抑うつ傾向は高く、41人中22人（53.7%）と高い有病率が認められた。

以上のことから、COPD患者の抑うつを引き起こすメカニズムとして、肺機能の低下（重症化）が動作時の低酸素状態や呼吸困難を引き起こし、活動量

の低下、栄養状態の低下、さらに抑うつ症状とともに QOL の低下へと悪循環を招くことが推測された。つまり、COPD の症状が進行するにつれて抑うつ状態も進行し、うつが慢性化することが示唆された。

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な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。

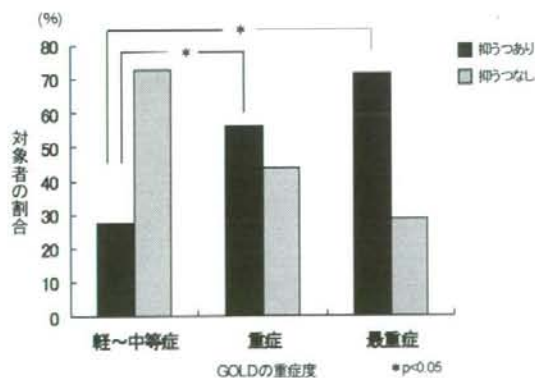


図1. 重症度別にみた抑うつの有病率

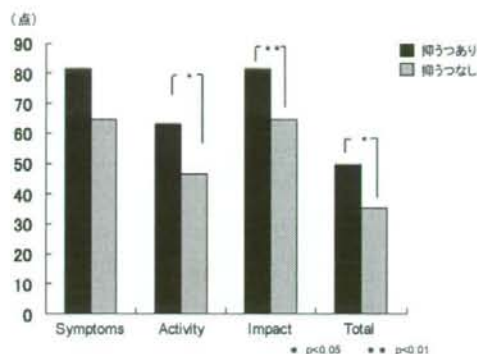


図2. 抑うつの有無とSGRQとの関係

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一側面が明らかにできたと思われる。

老年期うつ病の誘因となる高血圧や心疾患、脳血管性障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。

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。

C-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

1) 単極性うつ病から双極性障害への診断の変更

1995 年の観察開始時は双極性うつ病 5 例、単極性うつ病 2 1 例であり双極性の割合は 19%であった。1-11 年（平均 7.8 年）の観察期間の後、最終観察時の診断は双極性障害 1 1 例、単極性うつ病 1 5 例となり、双極性の割合は 42%となった。観察開始時の単極性うつ病 2 1 例のうち 6 例（28.6%）が双極性障害に診断が変更となった。

2) 難治性双極性うつ病の初発病相

1995 年調査時に難治性双極性うつ病と診断された 5 例は全例うつ病相で発症していた。単極性うつ病から双極性障害に診断変更となった 6 例を併せると、調査対象のうち最終診断が双極性障害であった 1 1 例は全例うつ病相で発症した。難治性うつ病相を有した双極性障害 1 1 例で、最初のうつ病相から最初の躁・軽躁病相出現までの期間は 3-18 年（平均 8.4 年）であった。

3) 寛解の有無

1995 年調査時の難治性うつ病相が完全寛解（症状が消失し、機能も回復

した状態）した症例を調査したところ、最終診断が単極性うつ病の症例では 1 5 例中 9 例が完全寛解となった（残り 6 例は最終観察時は軽症であった）。一方、最終診断が双極性うつ病の症例では、1 1 例中 9 例が完全寛解となった（残りの症例は最終観察時に軽症 1 例、中等症 1 例であった）。寛解までのうつ病相期間は単極性うつ病で平均 5.6 年、双極性うつ病で平均 4.8 年であった。単極性うつ病の寛解例 9 例中 4 例（3 例は患者自身の判断で中断）、双極性うつ病の寛解例 9 例中 6 例（5 例は患者自身の判断で中断）は薬物治療中止となったが、薬物療法中止後経過を十分に追跡できた症例では単極性で 2 例、双極性で 4 例再発した。

4) 寛解に寄与した治療

1995 年調査時の難治性うつ病相の寛解に寄与したと考えられる治療を調査した。単極性うつ病のうち寛解した 9 例全例でドパミン・アゴニストが有効であり、一例でリチウム併用も有効であった。双極性うつ病のうち寛解した 9 例においても、ドパミン・アゴニストは 6 例で、リチウムは 4 例で、甲状腺ホルモン（L-サイロキシン）は 2 例で有効であり、寛解に寄与したと考えられた。自然史的な観察で薬剤の効果を評価したため、自然寛解との区別をできない点、本結果の限界であるが、これらの結果を今後比較臨床試験で確認する必要がある。なお、すべての症例で以上の増強治療の薬剤は抗うつ薬あるいは気分安定薬に併用された。

5) 増強治療の有効率

1995 年に調査した個々の増強治療の有効率を長期観察後の最終病型診断に基づいて再解析すると、炭酸リチウムや甲状腺ホルモンの抗うつ薬との併用は単極性うつ病よりも双極性うつ病でより有効性が高い傾向がみられたが、ドパミン・アゴニストの抗うつ薬との併用は単極性うつ病でも双極性うつ病でも同様の有効率を示した（表）。興味深いことに 1995 年調査時点では