

リチウム増強効果は単極性うつ病4例と双極性うつ病1例に有効であったが、2006年の最終診断にもとづいて解析しなおすと、1995年調査時の単極性うつ病4例中3例は後に双極性障害に診断変更となり、実は「潜在性の双極性うつ病」であったことが明らかとなった。

6) 単極性と双極性うつ病の鑑別

単極性うつ病と双極性うつ病の相違点について臨床背景を比較した。発症年齢は単極性で 38.2 ± 16.5 歳、双極性 31.4 ± 11.2 歳と双極性障害でより発症が早い傾向がみられたが、統計学的には有意ではなかった。第一度親族の双極性障害の遺伝歴は単極性0%、双極性36.4%で認められ、双極性障害で有意に多かった(Fischer直接法 $P=0.037$)。さらに、診断が単極性うつ病から双極性障害に変更となった6例中2例(すなわち潜在性双極性うつ病)で第一度親族に双極性障害の遺伝歴がみられた。

研究2 難治性うつ病の症状・臨床背景

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%代で少なかった。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: 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歳未満の若年発症、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)。

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

51名中7名が診断変更され、5名が双極性障害であった。抗うつ薬に対する初期反応性の比較では、反応群と非反応群で診断変更の割合に有意な差を認めなかった(表1)。抗うつ薬治療開始8週以内にASが出現した群(AS群)と出現しなかった群を比較すると、AS群で双極性障害への診断変更の割合が有意に高い結果となった(表2、図1)。以上から、青年期うつ病における抗うつ薬治療初期のASは、その後の双極性障害への診断変更の指標であり、いいかえると潜在性双極性障害の予測因子となる可能性が示唆された。

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

平成19年11月現在で、10例の単極性の難治性うつ病患者を本研究に組み入れた。使用したドパミンアゴニストは9例でpramipexole、1例でcabergolineであった。HAM-Dにおける反応率(50%以上の改善)は50%、寛解率(7点以下)は50%であり、MADRSにおける反応率は60%、寛解率(10点以下)は60%であった。GAF尺度は平均47.5点から59.7点に改善した(そのうち、試験終了時に71点以上、すなわち社会的、職業的または学校の機能にわずかな障害以上のものはない症例は2例であった)。治療前後でHAM-D、MADRS、GAFは統計学的に有意に改善した(図2、paired t-test)。

ドパミンアゴニスト治療前後でFDG-PETを検査したが、治療開始前のFDG-PETで10例中5例に視察による糖代謝低下が認められた(図3)。そのうち4例はドパミンアゴニストに対する反応者であり、ドパミンアゴニストによる症状改善とともにFDG-PETの異常は是正された(報告会ではSPM解析の一部を報告する予定である)。なお、脳MRI所見は10例中2例で軽度

の萎縮が認められた(2例とも反応者)。

血漿HVA濃度は7例で測定したが、ドパミンアゴニストの治療前後で有意な変化は認められなかった。

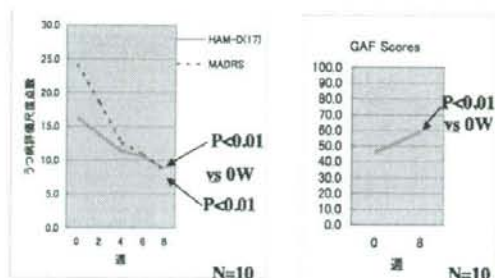
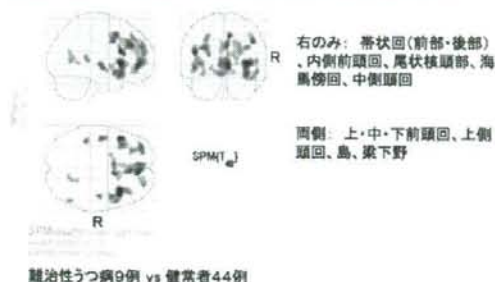


図2 ドパミンアゴニストの難治性うつ病に対する効果

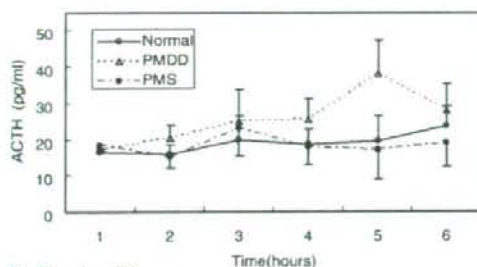
図3 ドパミンアゴニスト治療前の難治性うつ病(Stage 2)患者において有意な脳糖代謝低下が認められた脳部位(亢進がみられる部位はなかった)



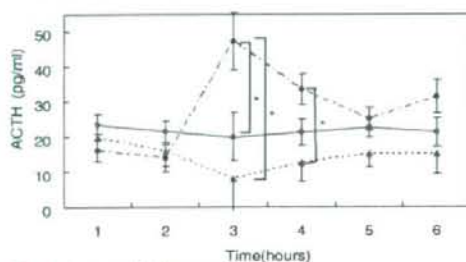
C-9. 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究

研究1 月経前不快気分障害の病態生理

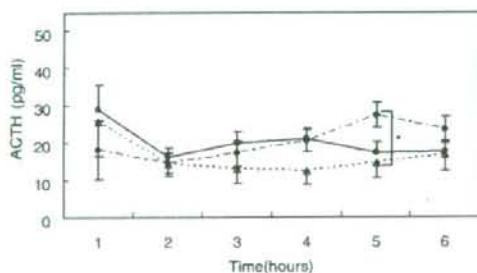
下図は上から卵胞期、黄体前期、黄体後期中枢セロトニン神経機能をパロキセチン負荷後のACTH分泌反応を指標として縦軸にあらわしたものである。横軸にはパロキセチン負荷後の時間経過を展開した。図に示すように、PMDD群はPMS群や正常対照群と比較して、卵胞期に有意に高い中枢セロトニン機能を有し、黄体期に有意に低いセロトニン機能を有することが判明した。



Follicular Phase



Early Luteal Phase



Late Luteal Phase

なお、エストロゲンやプロゲステロンの変動は3群間で有意差を認めなかった。

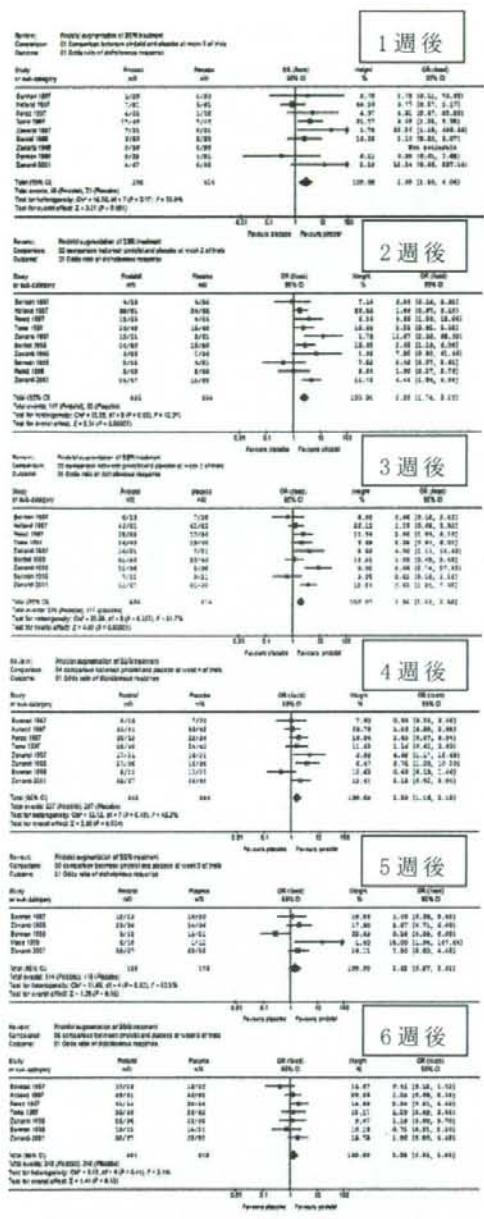
研究2 抗うつ薬抵抗性のうつ病患者に対する電気けいれん療法に伴う病態変化の検討

| 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 | ↑ | → | ↑ | ↑ | → |

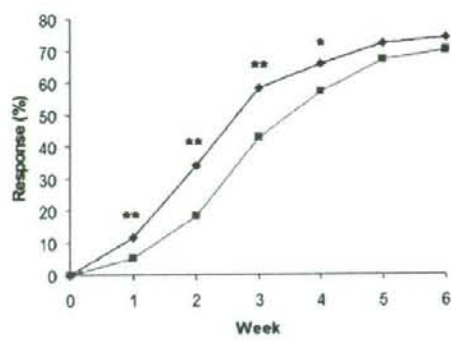
抗うつ薬抵抗性のうつ病患者に電気けいれん療法を施行する前には中枢セロトニン神経機能が低く、施行後は上昇する傾向にあった。BDNFも同様の傾向を示した。

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。

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
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。



失した。これらの結果をまとめたものが下の図である。



研究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

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 μg/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。

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

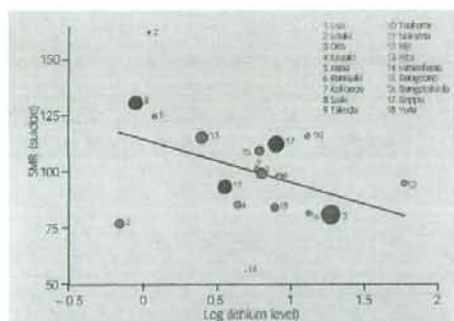


Fig. 1. Lithium levels in drinking water and the average suicide standardised mortality ratio (SMR) for 2002-2006 in 18 municipalities of Oita prefecture.

The lithium level is log transformed and the size of the dot represents population size. The SMR of suicide before 18 municipalities were a group, and 17 variables associated with the lithium level. $r = -0.65$, $P < 0.001$.

C-10. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する研究：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)

初診時、うつ病患者では、年齢をマッチさせた健常者と比較して、前帯状回を含む腹側・背側の前方内側前頭前野、両側腹外側前頭皮質、側頭葉皮質、さらに両側内側～外側の頭頂葉～後頭葉の広汎な血流低下を認めた (図1)。

抗うつ薬による治療後には、左背外側前頭前野～中心前回、および右の頭頂～後頭葉にかけて有意な血流の改善を認めたが、一方で、腹側・背側の内側前頭前野の血流低下は残存していた (図2)。

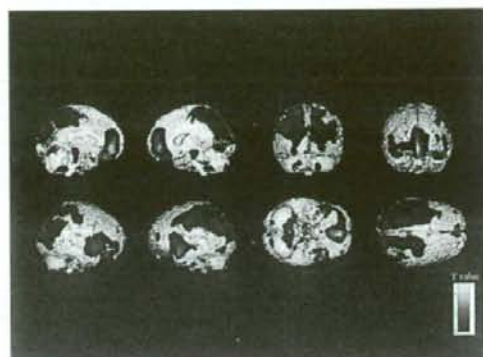


図1. 健常者と比較したうつ病患者の脳血流低下領域 ($p < 0.01$)

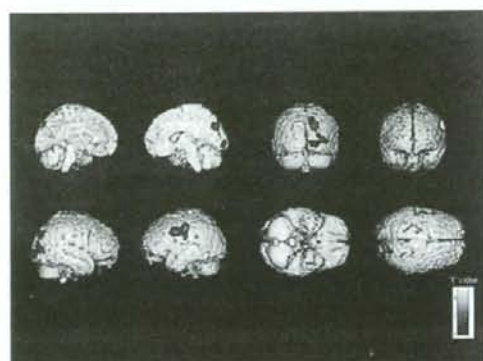


図2. 抗うつ薬による治療後にrCBFの改善を認めた領域 ($p < 0.01$)

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

(表1・表2)

うつ病群におけるStroop課題の成績は年齢にかかわらず健常群に比べて有意に低下していた。一方、VFTについては、高齢うつ病群のみで他の3群に比して有意に成績が低下していた。WCSTについては、4群間で差を認めなかった。多重回帰分析の結果、VFTの成績は血管性要因の影響を受けることが示唆された。

表1. 4群間の神経心理学的検査成績の比較

Results of the four groups on the neuropsychological tests

| | Young (<60) | | Elderly (≥60) | | Main effect of age | | Main effect of diagnosis | | Interaction between age × diagnosis | |
|-------------|----------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|--------|--------------------------|--------|-------------------------------------|-------|
| | Control (N=60) | | MDD (N=55) | | Control (N=25) | | MDD (N=24) | | | |
| | Mean (SD) | Mean (SD) | Mean (SD) | Mean (SD) | F (1,160) | p | F (1,160) | p | F (1,160) | p |
| WCST | | | | | | | | | | |
| CA | 3.3 (2.0) | 3.4 (2.1) | 1.96 (1.5) | 2.0 (1.9) | 14.84 | <0.001 | 0.08 | 0.782 | 0.27 | 0.869 |
| PE | 5.6 (5.0) | 6.0 (6.0) | 9.6 (5.0) | 7.9 (4.7) | 8.95 | 0.003 | 0.43 | 0.515 | 1.20 | 0.275 |
| Stroop test | 55.2 (20.6) | 78.5 (36.9)** | 82.6 (31.0) | 122.2 (77.8)* | 26.73 | <0.001 | 20.98 | <0.001 | 1.41 | 0.236 |
| VFT | 32.1 (8.9) | 32.7 (10.0) | 29.8 (12.9) | 22.2 (9.2)* | 14.24 | <0.001 | 4.19 | 0.042 | 5.73 | 0.018 |

Two-tailed paired Student's *t*-test for post hoc analysis within each age group. **p*<0.025, ***p*<0.001.

表2. 多重回帰分析の結果

Results of multiple regression analysis

| | WCST | | | | Stroop test | | VFT | |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| | CA | | PE | | | | | |
| | β | p | β | p | β | p | β | p |
| Age | -0.27 | 0.129 | 0.05 | 0.780 | 0.54 | 0.001 | -0.17 | 0.225 |
| Sex | 0.13 | 0.347 | -0.21 | 0.153 | 0.11 | 0.370 | 0.09 | 0.398 |
| Education | 0.18 | 0.229 | -0.15 | 0.335 | -0.05 | 0.735 | 0.34 | 0.005 |
| Vascular lesions | 0.04 | 0.845 | -0.02 | 0.923 | -0.14 | 0.324 | -0.33 | 0.015 |

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) (図3)

健常群では、前頭葉の正中領域から外側部にかけて、また上側頭領域において、両側性に課題遂行中の oxy-Hb 値の増大がみられた。一方、EOD 群では、ほとんどのチャンネルで軽度に、また LOD では著明に oxy-Hb 値の増大が減衰していた。LOD 群では、EOD 群と比較して、背外側前頭前野から上側頭回を含む左の外側領域で課題遂行中の oxy-Hb 値の増大が有意に減衰していた。加えて、外側領域のいくつかのチャンネルにおいて、発症年齢と oxy-Hb 値、皮質下血管性病変と oxy-Hb 値の間に有意な負の相関を認めた。これらの結果より、うつ病の発症年齢が高く、また、より多くの血管性病変を合併している程、前頭葉の外側領域と側頭葉の賦活反応性が低下していることが示唆された。

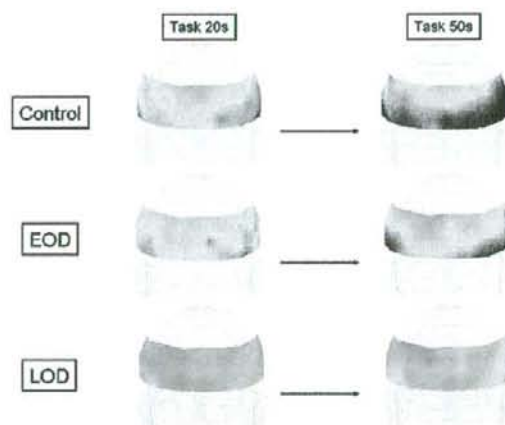


図3. 標的課題（語流暢課題）開始後20秒および50秒後の酸化ヘモグロビン濃度によるトポグラフィ画像。上から健常群、若年発症群、高齢発症群。

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)

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

なお、長期経過においては、反応不良群のみで3名が診断変更となっていた。

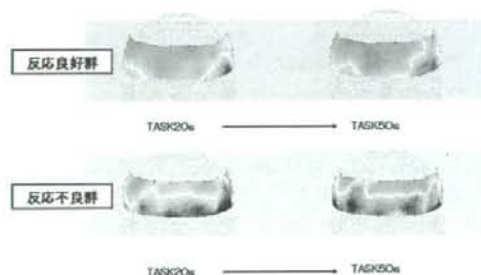


図4. 標的課題(語流畅課題)開始後20秒および50秒後の酸化ヘモグロビン濃度によるトポグラフィ画像。上は反応良好群、下は反応不良群。

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)

患者年齢が甲状腺刺激ホルモン(TSH)とは有意に正の、遊離トリヨードサイロニン fT_3 とは有意に負の相関を示した。また、年齢で補正した解析により、入院時のTSHは退院時のHRS-D得点と有意に正の相関を示した。さらに、抗うつ薬治療に対する非反応群においては反応群より入院時のTSHが有意に高かった。

表3. 入院時の甲状腺機能の入院治療転帰との関連

| | 反応群 (N=76) | 非反応群 (N=30) | F | p |
|-------------------|----------------|----------------|--------|-------|
| TSH(μ IU/ml) | 1.2 \pm 0.61 | 2.0 \pm 1.4 | 12.739 | 0.001 |
| fT_3 (pg/ml) | 2.9 \pm 0.39 | 2.8 \pm 0.45 | 1.774 | 0.19 |
| fT_4 (ng/dl) | 1.3 \pm 0.23 | 1.2 \pm 0.21 | 1.118 | 0.29 |

平均土標準偏差, 年齢および入院時21項目 Hamilton うつ病評価尺度総得点を共変量とした多変量共分散分析 Wilks' Lambda 値=0.868, $p=0.003$

D. 考察

D-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>

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

寛解例と難治例について心理・社会・生物学的要因について比較に関して、難治例の血清コルチゾール値が高い傾向にあった。その他の要因に関しては難治例の症例数が少ないこともあり、この検討では検出されなかった。さらに、この血清コルチゾール値は治療後も難治群で高値であったことから、難治例で治療により改善されない視床下部-下垂体-副腎皮質系の亢進が推定された。相関解析の結果からは幼少期トラウマ体験が多いこと、神経症傾向が高いこと、外向性が低いことが、一般的な機能の改善と関連していることが明らかになった。

<研究2; 多施設共同後方視研究>

今回、対象とした多くの難治性うつ病では、中等度以上の症状が、1年以上の長期にわたって存在し、心理的・社会的・職業的機能も低下していた。

また ECT を含む様々な治療に抵抗する難治性うつ病も存在することも明らかになった。また同居家族があるもので治療抵抗得点が高いことから、うつ病の難治化に伴い単身での生活が困難となっている可能性も伺われた。

相関解析の結果から、難治性うつ病全体において、これまでのエピソード数が多い程、今回のエピソードの治療抵抗性があがること、反復エピソードでは重症度があがることなどが明らかになった。また性別の相関解析では、男性では生涯のエピソード数が多い程、今回のエピソードの重症度があがること、幼少期トラウマが多い症例では神経症傾向が強まること、女性では生涯のエピソード数が多い程、今回のエピソードの治療抵抗性があがり、治療抵抗性があがると今回エピソード期間中の自殺企図数が増加すること、幼少期のトラウマ体験の多い症例では重症度が低く心理社会的機能も比較的保たれていることが明らかになった。

さらに前方視研究寛解例と比較して後方視難治例では神経症傾向が高いこと、外向性が低い性格特性が示唆された。

<研究 3; エキスパートコンセンサスガイドライン> (表 4)

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

GUIDLINE 1 難治性うつ病の診断および初期評価

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

を推奨していた。

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

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

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

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

ている。

GUIDLINE 2 難治性うつ病に対する急性期治療ストラテジー

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

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

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

これまで使用していない抗うつ薬で治療をはじめた難治性うつ病が、適切な用量で適切な期間使用したにもかかわらず、反応がほとんど、または全く

みられない場合には抗うつ薬を変更するか、または増強薬の併用の二つの選択枝を推奨している。また、部分的反応がみられる場合には、増強薬の併用を一次選択として推奨している。抗うつ薬を変更する際には、これまで使用していない場合にはアモキサピンとクロミプラミンの使用を推奨している。増強薬としてエキスパートはリチウムあるいは非定型抗精神病薬の併用を推奨している。

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

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

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

GUIDLINE 3 難治性うつ病に対する継続/維持治療ストラテジー

今回の大うつ病エピソードを初めてであった場合、これが寛解した難治性うつ病においては、過半数のエキスパート (55%) が抗うつ薬による治療を1

年間続けることを推奨している。エピソードが2回目であった患者には、継続および維持治療の最も適切な治療期間については意見が一致しておらず、15%のエキスパートは1年間続けるとし、27%は2年間、23%は3年間、33%は3年以上続けると回答していた。他方、うつ病のエピソードが3回以上あった患者には、長期にわたる抗うつ薬治療の必要があることに明確な意見の一致がみられ、82%のエキスパートが3年を超える治療期間を推奨している。抗うつ薬の用量については、エキスパートは、継続/維持治療には、急性期治療期間に有効であった用量を用いることを強く推奨している。

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

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

D-2. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する生物学的研究

D-2-1. 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。うつ病の病状の変化と血清BDNF濃度の研究については、これまでにShimizuら(Biol Psychiatry 54: 70-75, 2003)やKaregeら(Biol Psychiatry 57:1068-1072, 2005)の報告がある。両者の研究とも、うつ病病相期では有意なBDNF濃度の低下を報告しており、特に前者の研究ではBDNF濃度低下は病相寛解期で回復することも報告されている。しかしながら血清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。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。

末梢血白血球由来のBDNF mRNA発現は血清BDNF濃度とは異なり、リアルタイムで発現をモニターしているため、病状変化との密接な相関が予想される。このような意味で我々の検討から得られた、未治療うつ病者の有意なBDNF mRNA発現の低下は、うつ病の病態に対するBDNFの重要性を示唆するものと思われる。GDNF mRNA発現についてはBDNF mRNAと異なり有意な差は検出されなかったが、これは少数例による検討であると同時に、BDNFに比較してGDNF発現が低いために、有意な差が出なかった可能性もある。

BDNF, GDNF mRNA発現の抗うつ薬治療による変動については、有意ではなかったが治療によって亢進する結果が本研究でも得られていた。このような結果は、多くの血清BDNFを対象とした臨床研究報告やラットを対象とした動物実験の報告と同様に、抗うつ薬の慢性投与によって白血球中の発現も亢進

することを意味していると考えられる。

本研究班の一番の課題である、治療前の BDNF、GDNF mRNA 発現からみた抗うつ薬治療反応性の予測については、治療前の発現の値が寛解群では難治群と比べて有意に低下していた。このような結果は、治療前の BDNF、GDNF mRNA 発現の計測が、抗うつ薬治療反応性を予測できる可能性を示唆していると思われる。健康対照者と難治群での比較が必要であるが、難治群の病態は BDNF、GDNF 発現の低下によって導かれる機序ではないため、抗うつ薬慢性投与による病状の改善が乏しい結果になるのかと思われる。

D-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

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ない状態と考えられる。ただし BDNF mRNA の転写につい

ては、exon 1 の上流の CpG アイランドのみでなく、培養細胞での実験ではあるが exon 3 (Chen et al., Science 302: 885-889, 2003)あるいは exon 4 (Martinowich et al., Science 302: 890-893, 2003)の上流の CpG アイランドのメチル化が、密接に関与しているという報告もある。このため今回対象とした exon 1 上流のみならず、exon 3, 4 の上流の CpG アイランドのメチル化の解析も必要かと思われる。この他にも DNA メチル化とは異なるメカニズムを介した BDNF 発現の減少に関して、microRNA による 3' 非翻訳領域からの翻訳の抑制による可能性も報告されており、今後はこのような観点からの研究も必要と思われる。

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

検討-1 の結果から、符号化及び想起フェーズの両方で海馬の賦活が確認され、海馬が連合記憶において機能するという知見が得られた。また、脅威語の処理において海馬活動は低下し、意味処理に関わる左中側頭回の活動が亢進し、さらに海馬と右下側頭回の結合は低下していた。これはネガティブな単語の意味処理に認知資源を奪われた可能性を示唆している。

検討-2 では、うつ病患者における課題正答率と海馬活動は健康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治療反応性と相関を示し、海馬活動の高い個人ほど治療反応性は良くなっていた。また結合解析においても、海馬と左前頭前野の結合性と HAMD の変化には負の相関があり、この結合性が高いほど治療反応性は高かった。これらの結果は、海馬の活動及び海馬と

外側前頭前野の結合性がうつ病の標準的薬物治療に対する治療反応性を予測する可能性を示唆している。

D-4. MRIによる脳器質要因の評価

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

330 画像と多数例の画像サンプル測定においても海馬・扁桃体体積測定の信頼性は、過去の報告と比較して差を認めなかった。

2) 大うつ病の治療反応性を予測する部分脳体積の検討

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

D-5. 難治性うつ病の診断・治療の生物学的マーカー開発に関する研究

今回の結果は、血中 GDNF および VEGF がうつ病の生物学的マーカーとなる可能性を示唆した。

神経新生にかかわる栄養因子・成長因子の調節機構は複雑であり、複数のマーカーを組み合わせることにより、また、精神症状の程度、遺伝負因の有無などの臨床プロファイルも考慮することにより、マーカーとして特異性・感受性を高めることができる可能性があり、総合的な検討および解析が必要である。

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。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、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。従って、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有用である可能性が示唆された。

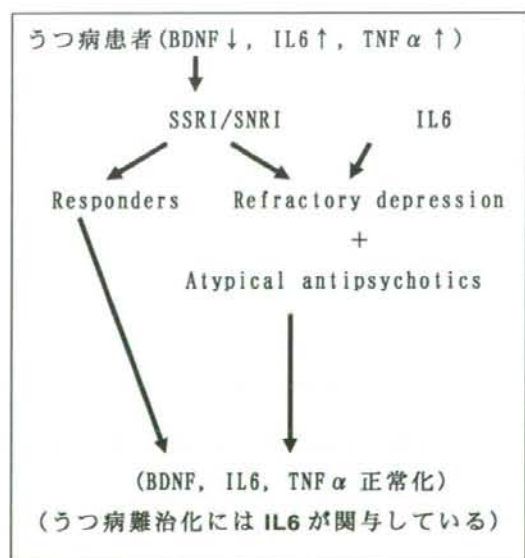
今後、気分障害の病態・治療への関与を確立するためには、未服薬状態や症状経過による血中 GDNF、VEGF、シグマ-1 受容体の推移や患者死後脳での発現レベルについて詳細に検討する必要があると考えられた。

D,E-6. 難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有効性

今回の結果より、難治性うつ病では非定型抗精神病薬の追加投与が有効であり、錐体外路症状の悪化もない可能性が示唆された。そして、その作用機序として DA 神経系や BDNF への影響が関連している可能性が明らかとなった。我々は、これまでに難治性うつ病（特に精神病性うつ病）ではドパミン神経系の活動性が亢進しており、非定型抗精神病薬によるドパミン神経系の抑制作用がその臨床効果と関連していると報告している (Goto et al, 2006)。今回の検討でも 38 例中 26 例が精神病性うつ病であった。以上のことから、難治性うつ病（特に精神病性難治性うつ病）に対する非定型抗精神病薬の作用にはドパミン神経系や BDNF への作用を介している可能性が考えられる。さ

らに、ドパミン神経と BDNF との cross talk を示唆する報告もなされており興味深い。今回、追加投与した非定型抗精神病薬の投与量はいずれも少量であり、非定型抗精神病薬の有する 5-HT_{2A} 受容体への作用も臨床効果と関連する可能性もある。我々は抗うつ薬による血中 BDNF 濃度の増加には、少なくとも 8 週間以上が必要であることを報告 (Yoshimura et al, 2007) したが、今回の非定型抗精神病薬追加 4 週間後にはすでに血中 BDNF 濃度が増加していることは大変興味深い。この結果は ECT や rTMS により血中 BDNF 濃度の増加を認めた期間とほぼ同等であった。この早期での血中 BDNF の増加には、抗うつ薬や気分安定薬と非定型抗精神病薬の相加・相乗作用が関係している可能性も考えられる。最近、Gershon らはノルアドレナリントランスポーターや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 な作用機序に関しての報告を行っている。それによると SSRI や SNRI によるノルアドレナリントランスポーターやセロトニントランスポーターの阻害作用が契機となる脳内での BDNF 産生亢進が海馬や被殻での D₂ 受容体の up-regulation がさらに BDNF の産生を促進するとのことである。したがって抗うつ薬の先行投与により D₂ 受容体が up-regulation した状態に少量の非定型抗精神病薬を追加投与した場合、シナプス前の自己受容体あるいは 5-HT_{2A} 受容体を介した DA の分泌亢進作用が強力に BDNF 産生を促進する可能性も考えられる。逆に高用量の非定型抗精神病薬を投与した場合には、これらの作用が消失する可能性も想定される。しかし、今回の結果では非定型抗精神病薬による抑うつ症状の改善は HVA の低下と関連しており、このことはむしろ非定型抗精神病薬による DA 神経系の抑制作用が抗うつ作用と関係する可能性を示唆している。いずれにせよ、先にも述べたように DA 神経

系と BDNF との間には複雑な相互作用が存在しているようである。今後は非定型抗精神病薬の難治性うつ病に対する有用性と投与量や血中濃度との関係についての検討も必要である。今回、非定型抗精神病薬併用による錐体外路症状をはじめとした有害事象の発現も認められなかった。この理由としては、併用した非定型抗精神病薬の量が少量であったことが考えられる。我々は非定型抗精神病薬の risperidone による錐体外路症状の発現の割合が risperidone の active moiety の血中濃度と相関することを報告した、一方、臨床効果と血中濃度との関連はなかった (Yoshimura et al, 2002)。また今回の結果から、うつ病の難治化に IL-6 の上昇が関係している可能性も示唆された。IL-6 は視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) やセロトニントランスポーター (5-HTT) へも影響を与えることが知られており、IL-6 が HPA axis や 5-HTT を regulate することにより、うつ病の難治化を誘導している可能性もある。今後、IL-6 の遺伝子多型と非定型抗精神病薬への反応性との関連も検討すべき課題である。また、IL-6 を標的とした抗うつ薬の開発が難治性うつ病の治療に役立つ可能性も考えられる。



**D-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

双極性うつ病では抗うつ薬による躁転、不安定化のほか、抗うつ薬に対して治療抵抗性であることが従来から指摘されている。本研究の結果は難治性うつ病の成因において双極性 (bipolarity) がはたす役割が大きいことを示唆している。

Sharmaら(2005)は、彼らの気分障害クリニックに紹介された難治性単極性うつ病を一年間経過観察し、SCIDによりDSM-IV診断を行った。2種類以上の十分な抗うつ薬治療に治療抵抗性であることを確認した61症例のうち、36例(59%)は双極性障害(双極I型2例、双極II型26例、特定不能の双極性8例)と診断された。25例(41%)は大うつ病性障害と診断されたが、そのうち13例はbipolar spectrum disorder (Ghaemiら2001)と診断された。したがって、家庭医あるいは他院の精神科医によって難治性単極性うつ病として治療されている症例の半数以上は双極性障害であり(一部は紹介された時点で誤診であり、一部は1年間の経過観察期間後に診断が確定した)、しかも大うつ病性障害の半数が双極スペクトラムであったことから、調査した難治性うつ病の約80%は双極性の素因を有していた。Sharmaらの結果は我々の所見と一致しており、難治性うつ病においてbipolarityがはたす役割が大きいことを示唆している。

本研究では、難治性うつ病相を示した双極性障害11例全例で発症時の病相はうつ病相であった。少数例の検討であるため、結論は出来ないが、躁病相で発症した双極性障害とうつ病相で発症した双極性障害でうつ病相の治療反応性が異なる可能性が示唆される。今後うつ病相の治療抵抗性について、

うつ病相発症と躁病相発症の双極性障害を比較することは興味深い。うつ病相で発症して軽躁・躁病相が出現するまでは、確定診断後にふりかえてみると「潜在性の双極性うつ病」(あるいはfalse unipolar depression)と診断される(Goodwin and Jamison, 1990)。これらの患者では、双極性障害の診断が確定するまで、長期にわたり気分安定薬による治療が積極的には行われないうが、現時点では不可避といわざるをえない。適切な治療が行われなかったためにうつ病相が遷延した可能性もあり、双極性障害の早期診断法の開発が望まれる。

難治性うつ病26例中18例は経過観察中に完全寛解となった。寛解例の10例では薬物療法が中止されたが、そのうち6例では薬物療法中止後に再発した。再発率が高率であることから、単極性うつ病と双極性障害の両病型において薬物療法は寛解後も長期に継続すべきであると思われる。これまで難治性うつ病の長期転帰調査の報告はなかったが、我々の既報と同じ年に、Dunnerら(2006)が単極性および双極性の難治性うつ病患者124名を2年間経過観察し、報告した。彼らの報告によると、種々の作用機序の抗うつ薬や気分安定薬、抗精神病薬、リチウム、ホルモン、ECTなどのtreatment as usual(従来型の経験論的な治療)を行っても持続的な寛解にいたる症例はほとんどなく、観察開始1年後に寛解していた患者は112例中4例であり、そのうち2年後まで寛解が持続した症例はわずか1例であった。我々の追跡調査と同様に今後より長期に観察を続けることによって、あるいは、彼らが試みていない治療法の導入によって、もっと高い寛解率がえられるかもしれない。

寛解した単極性うつ病、双極性うつ病症例のそれぞれ100%、67%で、ドパミン・アゴニストが寛解に奇与したことは興味深い。このことはドパミン・

アゴニストが単極性うつ病でも双極性うつ病でも有効であることを示しており、ドパミン・アゴニストが上述した難治性の「潜在性の双極性うつ病」(あるいは false unipolar depression)の治療に適していることが示唆される。

軽躁・躁病相が出現する前に双極性うつ病であることを診断(あるいは疑うこと)できれば、適切な治療を初期から導入することが可能となるため理想的である。我々が調査した難治性うつ病症例で単極性うつ病と双極性うつ病の間に臨床背景の違いがあるかどうかを検討したところ、第一度親族における双極性障害の遺伝歴にのみ統計学的に有意な差がみられた。難治性うつ病の研究ではないが、単極性うつ病患者に比べて、双極性障害患者の第一度親族に双極性障害が多いことを指摘する報告も多い。本研究では潜在性双極性うつ病の第一度親族に双極性障害の遺伝歴が高率にみられた。Ghaemiら(2001)が提唱しているように、第一度親族に双極性障害の遺伝歴がみられる場合には双極性であることを疑って、気分安定薬導入を考慮したほうがよいかもしれない。

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

ドパミン・アゴニストは難治性単極性うつ病の50%~60%に有効であり、かつ寛解をもたらした。まだ症例数は少ないものの、ドパミン・アゴニストがStage2の難治性うつ病(Thase & Rush 1995)の患者に有効であったことは重要であり、前方視的オープン試験では本研究がはじめての報告である。主として脳内のノルアドレナリン系とセロトニン系に作用する従来の抗うつ薬(SSRIやSNRIも含めて)に治療抵抗性のうつ病にドパミン系に作用する薬物が有効であることは、難治性うつ病の病態にドパミン系が関与していることを示唆している。

ドパミン・アゴニストに対する反応

者(HAM-Dでの)5例中4例(80%)で脳糖代謝低下が認められ、さらに治療により糖代謝が是正された。今後症例数を増やして確認する必要はあるが、この結果は治療前のFDG-PET所見がドパミン・アゴニストの効果予測因子となる可能性を示唆している。

今後難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの効果とその作用機序を解明することが、難治性うつ病の病態解明につながると期待される。

D-9. 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究

研究1 月経前不快気分障害の病態生理

PMDDで卵胞期から黄体期にかけて抑うつ症状が出現するがこの時に一致して中枢セロトニン機能が低下し、逆に黄体期から卵胞期にかけて抑うつ症状が消える際に中枢セロトニン機能が亢進していることから、セロトニン神経機能の関与が確認された。海外では、PMDD患者に対しSSRIsを黄体期に限定して投与する間欠的投与方法が一部で行われている(Freeman, 2004)が、今回の結果はこの方法の合理性を支持するものとなった。

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

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

微量なりチウムであっても自殺予防に貢献する可能性が示唆される。

D, E-10. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する研究：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)

症状の改善とともに、左の背外側前頭前野～中心前回のrCBFの改善がみられたことは、左背外側前頭前野を含む神経ネットワークの可逆的な機能改善がうつ病の症状形成にstate-dependentに重要であると考えられた。一方、内側前頭前野を中心とし、頭頂葉皮質を含む神経ネットワークの機能障害は持続しており、内在・残存する病因特異的なtrait-dependentの問題として、難治性にも関与すると推測された。

研究2 寛解期のうつ病における実行機能障害 (Nakanoら, 2008)

うつ病患者では、寛解期にあっても、なお一部の実行機能障害が残存していたが、さらに、年齢により残存する障害パターンが異なっており、反応抑制と関連する機能障害は普遍的に、発散的思考と関連する機能障害は加齢とうつ病の相互作用により低下すると考えられた。後者については、血管性要因も影響していた。

寛解した患者でもなお残存している神経心理学的所見は、うつ病において神経ネットワークの機能障害が持続していることを意味しており、難治性にも関連する問題と考えられる。

なお、抑うつやアパシーが実行機能障害に及ぼす影響については、アルツハイマー病を対象とした分担研究者らの他の知見でも示されている (Nakaakiら, 2008)。

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)

多チャンネルNIRSを用いた検討では、LOD群ではEOD群に比べて、前頭前野外側部から側頭領域での賦活反応性が低下していることが示された。すでに研究1・2で示されたように、前頭前野の正中領域に関してはむしろLOD、EODに共通して普遍的な機能障害が存在するものと推測される。これに対して、外側領域ではLOD群で特有の機能低下がみられるものと考えられた。

このようなLOD群の前頭－側頭領域の機能低下を簡便に検出できることは、特に治療抵抗性のLODへの対応を考える上でも臨床的意義を有すると思われる。

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)

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

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)

以上より、TSH高値は潜在的な甲状腺機能低下症の存在を示唆するといわれる。この潜在的甲状腺機能低下が治療反応性不良と関連しており、甲状腺

機能が治療転帰の予測因子となりうる可能性が示唆された。

E. 結論

E-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

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

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

E-2. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する生物学的研究

本年度の実験結果から、ヒト末梢白血球由来の BDNF mRNA 発現は未治療うつ病患者で有意に減少していた。抗うつ薬治療による病状改善時には、治療前にみられた発現減少は検出されなかった。GDNF mRNA は、未治療うつ病患者

と健康対照者間で有意な変化はなく、治療前・後でも変化はなかった。

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

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

本研究結果は、うつ病の治療反応性を考慮する際に、海馬の機能及び前頭前野との結合性に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。

E-4. MRI による脳器質要因の評価

1.5T MRI による高解像度脳画像を元にした、海馬・扁桃体体積測定は十分な信頼性が確認された。今後、うつ病と海馬・扁桃体体積の関連についての因果関係推測のための縦断研究、診断補助としての性能、治療反応性の予測のための研究等へとつながる結果が得られた。

扁桃体体積が大うつ病の治療反応性を予測する結果が得られ、今後、最適な治療を各患者に行うことが可能となるだけでなく、更に詳細な病態解明、ひいては新規治療法開発にもつながる重要な知見が得られた。

E-5. 難治性うつ病の診断・治療の生物学的マーカー開発に関する研究

血中 GDNF および VEGF がうつ病の血液マーカーとなる可能性を示唆した。また、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有用である可能性が示唆された。

E-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

cAMP増強薬シロスタゾールは神経幹細胞に影響を与え、cAMP-CREB-BDNF系を介して抗うつ効果を有することが示唆された。

研究3 神経幹細胞に対するうつ病治療薬の影響

治療抵抗性に有効であると考えられるリチウムの例幹細胞の分化能への影響を検索したところ、神経細胞への分化は減少し、一方グリア細胞への分化は促進された。

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

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

E-8. 難治性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

本研究によって難治性うつ病の長期経過がはじめて明らかになった。大部分の症例(69%)は寛解にいたるが、その後再発する症例も多く、長期の維持療法の必要性が示唆される。また、経過観察中に双極性障害に診断が変更となる症例も多く、難治性うつ病の一因としてbipolarityの関与があげられる。

表 長期経過観察後の最終診断に基づいた病型別の増強治療の有効率（有効率は1995年に調査したときのうつ病相における有効率である）。括弧内は症例数。

| | 双極性 | 単極性 | P値 |
|--------|-----------|-----------|------|
| 炭酸リチウ | 36.4% | 6.6% (15) | 0.13 |
| DAアゴニス | 62.5% (8) | 60.0% | NS |
| T4 | 66.7% (6) | 12.5% (8) | 0.09 |
| MAOI | 0.0% (3) | 33.3% (3) | NS |
| ECT | 50.0% (2) | 50.0% (2) | NS |

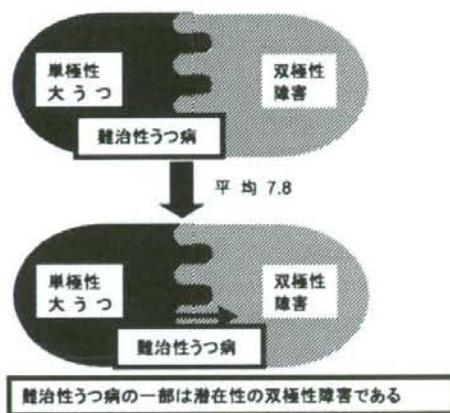


図 難治性うつ病における双極性の関与

研究2 難治性うつ病の症状・臨床背景

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。

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

青年期（25歳未満）の大うつ病症例における抗うつ薬への初期治療反応性、副作用、診断変更との関連を後方視的に調査した。治療初期のASの出現がその後の双極性障害への診断変更に関連していたが、初期の治療反応性は診断変更に関連していなかった。

表1 反応群と非反応群の比較 -患者背景-

| 項目 | 全体 (n=51) | 反応群 (n=13) | 非反応群 (n=38) |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|
| 性別(男/女) | 22/ 29 | 7/6 | 15/23 |
| 家族歴(有/無) (不明を除く) | 7/23 | 3/6 | 4/23 |
| 発症年齢* | 18.8±3.4 | 17.4±3.9 | 19.0±3.1 |
| 初診年齢* | 20.5±2.8 | 19.8±1.0 | 20.8±0.4 |
| 観察期間* | 695.2±651.8 | 839.2±249.7 | 645.9±90.7 |
| 抗うつ薬の使用数* | 2.7±1.4 | 2.1±0.4 | 2.9±0.2 |
| CGI-Dw* | 4.2±0.4 | 4.8±0.2* | 4.0±0.1* |
| Bw* | 3.3±0.9 | 2.5±0.2* | 2.8±0.1* |
| 診断変更有 | 7 (13%) | 1 (7%) | 6 (16%) |

CGI: Clinical Global Impressions *平均値±標準偏差 *p<0.01 **p<0.001

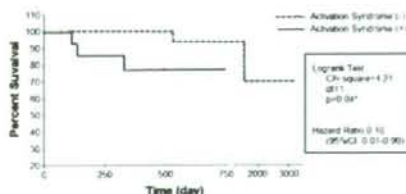
表2 13歳以上25歳未満の未治療のうつ病患者における初期治療：初期治療8週以内のActivation Syndrome(AS)群と非AS群の比較

| 項目 | 全体 (n=51) | AS群 (n=15) | 非AS群 (n=36) |
|---------------------|-------------|--------------|-------------|
| 性別(男/女) | 22/ 29 | 4/11 | 18/18 |
| 家族歴(有/無) (不明を除く) | 9/21 | 4/8 | 5/13 |
| 発症年齢* | 18.6±3.4 | 18.5±2.9 | 18.6±3.6 |
| 初診年齢* | 20.5±2.8 | 20.9±2.5 | 20.4±3.0 |
| 観察期間* | 695.2±651.8 | 576.9±307.6 | 744.4±756.8 |
| 抗うつ薬の使用数* | 2.7±1.4 | 3.4±1.1 | 2.4±1.4* |
| CGI-Dw* | 4.2±0.4 | 4.3±0.7 | 4.1±0.7 |
| Bw* | 3.3±0.9 | 3.7±0.8 | 3.1±0.9 |
| 潜在性双極性障害 | 5/51 (9.8%) | 3/15 (20.0%) | 2/36 (5.6%) |

生存分析ではAS群で潜在性双極性障害が有意に多かったp<0.05

AS: Activation syndrome CGI: Clinical Global Impressions *平均値±標準偏差 **p<0.05, vs. AS群

図1 13歳以上25歳未満の未治療うつ病患者における初期治療—AS群と非AS群の診断変更までの時間—生存分析—



抗うつ薬投与後8週間以内にASが出現した群(AS群)では、非AS群に比べて、その後の双極性障害への診断変更の割合が有意に高かった。

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

難治性単極性うつ病10例に対してドパミン・アゴニスト併用の効果を前方視的に検討した。その結果ドパミン・アゴニストへの反応率と寛解率は50%と高く、治療前のFDG-PETによる脳内糖代謝低下がドパミン・アゴニストの治療反応性を予測する因子である可能性が示唆された。

E-9. 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究

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

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

F. 研究発表

F-1. 論文発表

- 1) 森信繁、田中和秀、市村麻衣、大川匡子、山脇成人：うつ病の薬物療法の限界—そのときどうするか—、臨床精神薬理、9：1671-1766, 2006.
- 2) 土岐茂、森信繁：養育環境と精神発達生物学、分子精神医学、6：387-396, 2006.
- 3) 土岐茂、岡本泰昌：うつ病の病態はどこまで明らかになっているか？、医薬ジャーナル、42：1209-1213, 2006.

- 4) 山下英尚、小鶴俊郎、日城広昭、岡田剛、山脇成人：SSRIとSNRIによる脳卒中後うつ病の治療、成人病と生活習慣病、37：457-462, 2007.
- 5) 岡田剛、岡本泰昌、山脇成人：Functional MRI うつ病の補助診断法としての可能性、精神医学、49：285-291, 2007.
- 6) 山下英尚、山脇成人：特に脳血管性うつ病との関連について、分子精神医学、7：184-185, 2007.
- 7) 高見浩、岡本泰昌、山下英尚、岡田剛、山脇成人：老年期うつ病における寛解1年以内の脳機能低下 functional MRIによる検討、分子精神医学、7：182-183, 2007.
- 8) 岡本泰昌、木下亜紀子、吉村晋平、小野田慶一、松永美希、志々田一宏、上田一貴、鈴木伸一、山脇成人：うつ病の認知に関する神経基盤、心身医学、47：705-712, 2007.
- 9) 山脇成人：脳科学からみたうつ病の病態、広島医学、60：531-532, 2007.
- 10) 山脇成人：うつ病の脳科学、日本臨床、65：1554-1557, 2007.
- 11) 岡田剛、岡本泰昌、山脇成人：うつ病の病態理解の進歩 うつ病の脳画像と分子生物学、Progress in Medicine 27：1965-1969, 2007.
- 12) 山脇成人：脳血管性うつ病の最近の話題から、老年期痴呆研究会誌 14：24-25, 2007.
- 13) 山下英尚、小鶴俊郎、日城広昭、岡田剛、山脇成人：脳卒中に関するギモン！脳卒中後にうつ状態になりやすいのはなぜでしょうか？また、脳梗塞後のうつに対しての第1選択薬について教えてください、薬局、59：79-82, 2008.
- 14) 山下英尚、小鶴俊郎、日城広昭、岡田剛、山脇成人：脳血管性うつ病の診断と治療。日本医事新報、4403：57-62, 2008.
- 15) Hama,S., Yamashita,H., Shigenobu,M., Watanabe,A., Kurisu,K. Yamawaki,S., Kitaoka,T. : Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 257: 149-152, 2007.
- 16) Takami,H., Okamoto,Y., Yamashita,H., Okada,G., Yamawaki,S. : Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression. American Journal of Geriatric Psychiatry 15: 594-603, 2007.
- 17) Hama,S., Yamashita,H., Shigenobu,M., Watanabe,A., Hiramoto,K., Kurisu,K., Yamawaki,S., Kitaoka,T. : Depression or apathy and functional recovery after stroke. International Journal of Geriatric Psychiatry 22: 1046-1051, 2007.
- 18) Onoda,K., Okamoto,Y., Toki,S., Ueda,K., Shishida,K., Kinoshita,A., Yoshimura,S., Yamashita,H., Yamawaki,S. : Anterior cingulated cortex modulates preparatory activation during certain anticipation of negative picture. Neuropsychologia 46: 102-110, 2008.
- 19) 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.
- 20) Onoda, K., Okamoto, Y., Yamawaki, S.: Neural correlates of associative memory: The effects of negative emotion. Neuroscience Research, 2009 (in press)
- 21) 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