

図1 健常者群およびうつ病群(CBGT 前後)の個人解析の結果
BDIの改善率が高い群では、認知療法後に課題遂行中の脳賦活が大きくなっている。

2条件を交互に4ブロックずつ行い、その間の脳活動を1.5テスラーのMRI装置(Siemens社製)で撮像し、SPM2を用いて解析した。なお、ブロックごとに○が出る確率を60~90%の間で変化させており、被験者はフィードバックを参照してどちらの選択を行うかを決定した。

その結果、健常者群では、右前頭前野・右頭頂葉・帯状回前部・視床・尾状核・左小脳において、有意な賦活を認めたが、患者群ではすべての領域において有意な賦活を認めなかった。次に両群の脳活動を直接比較すると、左小脳・右頭頂葉・右前頭前野で有意差が認められた。CBGT前後の変化を個人別に検討すると、治療プログラムの前後でBDIが変化した群と変化しなかった

群で脳活動の改善に差が認められた。BDIの改善度が高い症例では、治療後の脳活動が健常者に近いレベルまで改善していた(図1)。今回提示した結果は予備的なものであるが、うつ病のさまざまな認知の障害に関連した課題を作成しその間の脳活動をfMRIで測定することで、うつ病患者の治療前後の認知の変化を客観的にとらえられる可能性が示唆された。

うつ病患者の臨床経過とfMRI所見の変化

うつ病の治療において、症状改善後もすぐに治療を中止せず、再燃予防のため継続療法を行う必要があることは十分な臨床的根拠が示されてお

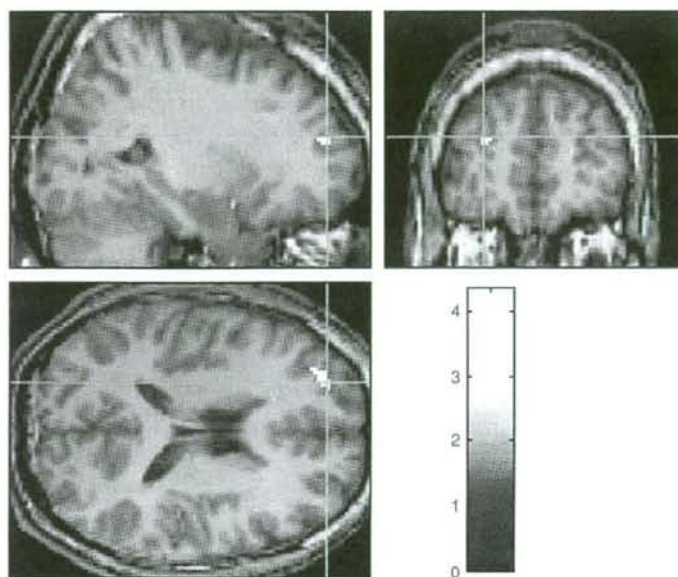


図2 寛解期にある大うつ患者群(8例)において健常者群(10例)と比較して、言語流暢性課題に対する賦活が有意に減少している領域($p < 0.001$ uncorrected)

左前頭前野(中前頭回, ブロードマン10野)において寛解後も賦活機能が低下している。

り、うつ病相でみられる脳機能異常の一部は寛解後も一定期間残存しているものと考えられる。fMRIが脳機能回復の指標としての補助診断となり得るためには、まずはこの寛解直後の脳機能異常を検出できることが必要である。我々は、うつ病患者の病相期においてみられた言語流暢性課題遂行中の前頭前野における賦活低下⁹⁾が、寛解期にも持続しているのかを調べるため以下の研究を行った¹⁰⁾。

対象はDSM-IVで大うつ病性障害の診断基準を満たし、広島大学病院精神科入院中に寛解(ハミルトンうつ病評価尺度17項目が7点以下)に至ったうつ病患者8例および健常者10例である。言語流暢性課題は被験者に対し3秒ごとにひらがなの頭文字(例えば'た')を視覚的に提示し、そのたびにその頭文字で始まる単語を声には出さず頭の中で思い浮かべるよう教示した。対照課題では、被験者に対し3秒ごとに'やすみ'と提示し、そのたびに'やすみ'と頭の中で繰り返すよう教示

した。実験デザインは、各課題を30秒ごとに交互に3回ずつ繰り返すブロックデザインとし、この間の脳活動を1.5テスラーのMRI装置(GE社製)を用いて撮像し、SPM99を用いて解析を行った。

その結果、健常者群、患者群ともに対照課題遂行中と比較して言語流暢性課題遂行中に左前頭前野で有意な賦活を認めた。健常者群では、これらの領域に加えて帯状回前部や視床において有意な賦活がみられたが、患者群ではみられなかった。また、両群の直接比較においては、患者群で、健常者群と比較して左前頭前野の一部で信号上昇の程度が有意に低かった(図2)。これらの結果から、うつ病患者では言語流暢性課題遂行中に賦活される左前頭前野の機能低下が寛解期にも十分改善していないことが示唆された。

再燃予防のための継続療法に引き続き、再発の危険性の高い患者に対しては、維持療法が必要であることも十分な臨床的根拠が示されているが、

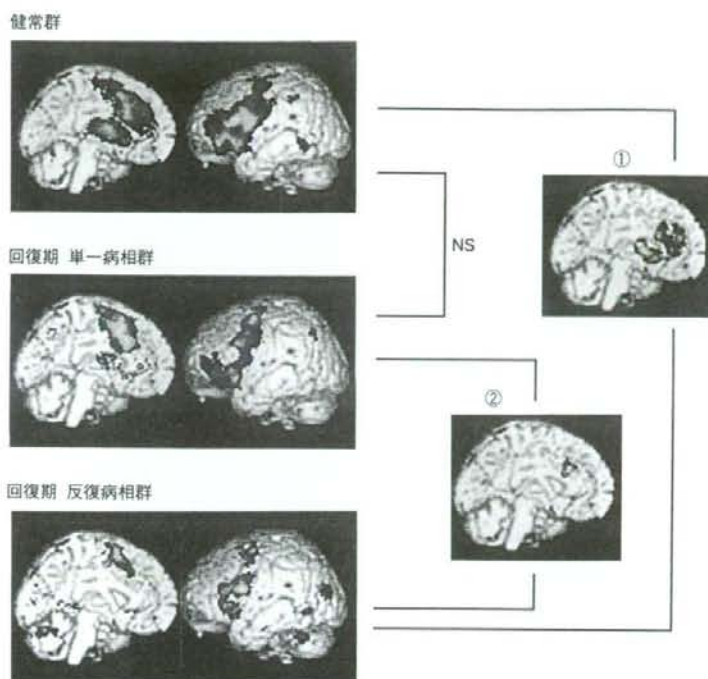


図3 反復病相群において、健常者群①および単一病相群②と比較して課題遂行中の賦活が有意に低下している領域($p < 0.005$ corrected on the cluster level)うつ病回復期の脳活動は単一病相群では健常者と同程度まで回復するが、反復病相群での改善は十分ではない。

薬物療法をいつまで続けるかという問いに対する明確なエビデンスはなく、抗うつ薬の減量や中止の根拠となる生物学的な指標は確立されていない。我々は、回復期には脳の賦活機能が健常者と同レベルに改善しているのか、再発を繰り返す例ではその後の再発の危険が高いことが知られているが脳の賦活機能に差があるのか、を検討するため、回復期にある老年期うつ病患者の言語流暢性課題遂行中の脳活動について検討した¹⁷⁾。

対象はDSM-IVでうつ病性障害の診断基準を満たし現在回復期(少なくとも3か月以上寛解を維持している)にある広島大学病院精神科に入院中の老年期うつ病患者20例と、健常者10例である。患者20例を、過去のうつ病回数により、1回だけの単一病相群10例、2回以上の反復病相群10例に分けた。fMRIの撮像については、1.5テスラーのMRI装置(Siemens社製)を用い

前述の実験条件で行い、解析にはSPM 99を用いた。

各対象群において、対照課題遂行中と比較して言語流暢性課題遂行中に前頭前野および帯状回前部を中心とした領域で有意な賦活を認めた。さらに、対象群間の比較では、反復病相群において、健常者群に比し被殻・左外側淡蒼球・帯状回前部・右内側前頭回の、また単一病相群に比し帯状回前部の賦活低下を認めた(図3)。単一病相群と健常者群の比較では、賦活の程度に有意差を示す領域はなかった。以上の結果から、初回エピソードの場合には回復期には脳機能も回復しているが、再発を繰り返す群においては回復期にも脳機能の回復が十分でない可能性が考えられ、長期間の維持療法の必要性が示唆された。

おわりに

fMRIを用いたうつ病の病態に関連した脳機能局在、遺伝的素因と関連した脳機能局在、および治療反応性に関する研究から、前頭前野、帯状回前部、扁桃核そして線条体などが治療反応性に関連した領域として重要であるものと考えられた。すなわち、fMRIを用いてこれらの領域の変化をとらえることが、うつ病の治療反応性を予測するための補助診断法として有用である可能性が示唆された。

さらに、うつ病の臨床場面では、いつ薬物の減量や中止を行うべきか、再発の危険性はどのくらいあるのかを判断する客観的な指標はいまだ確立していない。予備的ではあるが、我々の研究結果から、fMRIを用いた脳機能測定が寛解や回復といった治療経過の客観的な指標となる可能性が想定された。本稿が、うつ病の脳機能画像研究に興味を持つ方だけでなく、第一線でうつ病の臨床に携わる方々の参考になれば幸いである。

文献

- 1) Anand A, Li Y, Wang Y, et al : Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression : A functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 57 : 1079-1088, 2005
- 2) Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, et al : The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry* 160 : 64-75, 2003
- 3) Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, et al : Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment : A prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 877-889, 2004
- 4) Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, et al : A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 146-152, 2005
- 5) Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, et al : Cognitive control and brain resources in major depression : An fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 26 : 860-869, 2005
- 6) Heinz A, Braus DF, Smolka MN, et al : Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 8 : 20-21, 2005
- 7) Mayberg HS : Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression : Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 65 : 193-207, 2003
- 8) Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, et al : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 47 : 21-26, 2003
- 9) Okada G, Okamoto Y, Ueda K, et al : Selection between small, immediate rewards and large, delayed rewards in prediction of future reward : An fMRI study. in submitted.
- 10) Okada G, Okamoto Y, Yamashita H, et al : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. in submitted.
- 11) Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et al : 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions : A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8 : 828-834, 2005
- 12) Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al : Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : An fMRI study. *Biol Psychiatry* 50 : 651-658, 2001
- 13) Siegle GJ, Carter CS, Thase ME : Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry* 163 : 735-738, 2006
- 14) Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, et al : Can't shake that feeling : Event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 51 : 693-707, 2002
- 15) Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, et al : Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression : Related and independent features. *Biol Psychiatry* 61 : 198-209, 2007
- 16) Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, et al : A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 57 : 201-209, 2005
- 17) Takami H, Okamoto Y, Yamashita H, et al : Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 (in press)

うつ病におけるシグマ受容体の役割について

竹林 実*

抄録: シグマ1受容体は, SSRIなどの抗うつ薬や神経ステロイドに親和性が高い特徴をもち, 神経の分化・新生などの神経可塑的なプロセスや, 情動ストレス, 認知機能や薬物依存などの高次脳機能に対して広範囲に関与する。そして, 細胞膜の脂質・糖脂質の分布を変化させることにより, 成長因子・栄養因子の反応性を修飾し, 効果を発現している可能性がある。うつ病に関しては, いくつかのシグマ1受容体リガンドが治療薬として国内で開発中である。DHEAなどの神経ステロイドの臨床試験も海外で行われている。シグマ1受容体の研究がさらに進展し, モノアミンと異なる新しい観点からの創薬が進むことが期待される。

臨床精神薬理 10: 1213-1221, 2007

Key words: *sigma-1 receptor, depression, antidepressant, neurosteroid*

I. シグマ受容体とは

シグマ受容体は1976年にMartinらによる犬を用いた行動薬理学的な実験から, オピオイド受容体のサブタイプとして提唱され¹⁾, 1982年にプロトタイプリガンドである(±)SKF-10047のシグマ結合部位としてアメリカ国立衛生研究所(NIH)のSuにより発見された²⁾。その後, オピオイド受容体阻害薬であるnaltrexoneやnaloxoneによって拮抗されないことから, オピオイド受容体とは独立した受容体として位置づけられた。SKF-10047が, phencyclidine (PCP)に類似した統合失調症様の行動を引き起こすことや, PCP結合部位に親和性があることから, N-

methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体のPCP結合部位と混同されていた時期があったが, 選択的なシグマ受容体リガンドの開発によりPCP結合部位と異なる受容体であることがわかった³⁾。シグマ受容体リガンドの光学異性体への親和性の相違から, シグマ1受容体と2受容体の2つのサブタイプが想定された⁴⁾。シグマ受容体はなかなかクローニングがされず, 存在が疑問視された時期もあったが, 1996年シグマ1受容体はクローニングされた⁵⁾。25.3kDaで223個のアミノ酸からなり, 哺乳類の既知の蛋白とは相同性がなく, 唯一酵母のC8-C7ステロイド光学異性体化酵素(sterolisomerase)と部分的に相同性をもち, しかもその活性を有さない, ユニークな蛋白であることが明らかとなった⁶⁾。この予想外のクローニングの結果を契機にシグマ1受容体に関する研究は発展した。シグマ1受容体は中枢から末梢組織まで体内の脳・肝臓・性腺・腎臓・免疫系器官, 網膜など幅広く存在し, 脳内でも海馬・大脳皮質・小脳を含め広範囲に分布している¹⁰⁾。神経細胞だけでなく, 神経ステロイドの合成部位であるオリゴデンドロサイトにも存在する。構造解析の推

Role of sigma receptors in depression.

*国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 精神科・臨床研究部

〔〒737-0023 広島県呉市青山町3-1〕

Minoru Takebayashi: Department of Psychiatry and Institute of Clinical Research, National Hospital Organization (NHO) Kure Medical Center, 3-1, Aoyama-cho, Kure, Hiroshima, 737-0023, Japan.

表1 シグマ1受容体に対する抗うつ薬と神経ステロイドの親和性

Compounds	Ki or Kd (nM)	Compounds	Ki or Kd (nM)
Fluvoxamine	36	Progesterone	268
Sertraline	57	Deoxycorticosterone	938
Opipramol	50	Testosterone	1014
Fluoxetine	120	Pregnenolone sulfate	3198
Imipramine	231	Dehydroepiandrosterone	3700
Citalopram	292		
Trazodone	850	SA4503	17
Paroxetine	1893	Igmesine (JO1783)	39
Desipramine	1987	OPC-14523	47-56
Hypericum perforatum	3000-4000		
Clomipramine	4000-5000	Haloperidol	1.5

(論文34から引用)

測から膜1~2回貫通型であると考えられ、シグマ1受容体の中央部分に相当する疎水性ドメインは前述の sterolisomerase の sterol-binding pocket と類似性が高く、ステロイドとの親和性の強さが示唆される。シグマ1受容体は小胞体上あるいは細胞膜付近に存在し、シグマ受容体作動薬（アゴニスト）で刺激されると、細胞膜や核へ細胞内移動することが報告されている¹⁰⁾。また、一部の神経細胞では細胞膜上でリガンドとは無関係にイオンチャンネル（K⁺チャンネル）と蛋白相互作用を行うことが報告されている²⁾。従って、シグマ1受容体は従来のニューロトランスミッター受容体の概念とは大きく異なった、蛋白質であると考えられる。シグマ2受容体は未だクローニングされていないため、不明な部分が多い。本稿ではシグマ1受容体について述べる。

II. シグマ1受容体リガンド

1. シグマ1受容体リガンドの特徴

シグマ1受容体の特徴としては、(1)抗うつ薬、抗精神病薬、抗認知症薬、抗てんかん薬、依存性薬物 (cocaine, 覚せい剤) などの多岐にわたる種類の薬物に親和性を示すこと、(2)ある種のステロイドホルモンや神経ステロイドに親和性を有すること、が挙げられる^{28,24,20)}。興味深い点として clozapine や sulpiride を除く多くの抗精神病薬、抗うつ薬に Kd 値 2~300nM の強い結合能

がある³⁰⁾ (表1参照)。抗うつ薬に関して、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)¹⁷⁾、モノアミン酸化酵素阻害薬、St. John's wort など、臨床的に用いられる主要なものの大部分はシグマ1受容体に親和性を有する。特に SSRI は親和性が高く、中でも fluvoxamine が強い¹⁷⁾。抗精神病薬の haloperidol も強力な親和性を有し、シグマ1受容体拮抗薬 (アンタゴニスト) として作用する²⁷⁾。一方でいくつかの抗うつ薬はそのアゴニストとして作用すると考えられている。数多くのシグマ受容体リガンドが人工合成されており、中には、抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬、脳梗塞治療薬、抗がん剤として開発中のものもある。うつ病の臨床試験については後述する。

2. 神経ステロイド

神経ステロイドは、中枢および末梢神経で独自に産生されるホルモンの総称であり、neurosteroid あるいは neuroactive steroid と呼ばれる。1980年代に、フランスの Baulieu らは、血中よりも脳内の方が高く、末梢のホルモン産生器官 (性腺・副腎など) が除去された状態でも、脳内に pregnenolone (PREG) や dehydroepiandrosterone (DHEA) などのホルモンが存在することに気づき、神経ステロイドの概念を最初に提唱した³⁾。神経ステロイドは性腺や副腎で合成されるものと重複しているものも多いが、今までにさま

さまざまな神経ステロイドとその合成・代謝酵素が脳内で発見されている。細胞内ミトコンドリアあるいはミクロゾームに存在するチトクローム P450 あるいは非チトクローム P450 酵素で合成・代謝され、神経ステロイドとその合成・代謝酵素の脳内分布はその種類と部位で多様性がある^{16,35)}。神経ステロイドは一般的なステロイド同様にコレステロールから合成されるが、循環血液中にあるステロイド (progesterone など) が脳内で代謝されて神経ステロイドになる場合もある。硫酸塩 (-sulfate [-S]) の形あるいはエステル化された形で存在する。脳内ではおもにグリア (アストロサイトおよびオリゴデンドロサイト) や一部神経細胞で合成され、細胞体だけでなく細胞突起にも存在し、短時間での遊離機構も示唆されている。神経ステロイドの作用点は、従来からステロイドの作用として知られている核内受容体を介したゆっくりとした作用 (genomic) だけでなく、シグマ1受容体、 γ -aminobutylic acid (GABA) A 受容体、NMDA 受容体、などをはじめとする受容体への即時的な作用 (non-genomic) が知られている^{15,35)}。

Progesterone は最も強力なシグマ1受容体拮抗作用 (Ki 値268nM) を有する神経ステロイドである²⁰⁾。DHEA や PREG に関しては、硫酸塩の有無や *in vitro* か *in vivo* の条件においてシグマ1受容体親和性が異なり、生理的な条件下ではより強力に作用する可能性が示唆される。さらに、これらの神経ステロイドはシグマ1受容体の内因性リガンドである可能性が以前から想定されている。

3. Modulator としてのシグマ1受容体

シグマ1受容体は second messenger としては、PKC, Ca²⁺, cGMP などが候補として挙げられるが、多くの場合シグマ1受容体が直接それらに関連しているよりは、別の刺激による second messenger の変化をシグマ1受容体が修飾 (modulate) する作用が中心である²⁰⁾。このようにシグマ1受容体のアッセイ系が確立していないため、確立しているアゴニスト ((+)-pentazocine など) やアンタゴニスト (NE-100 など) は

存在するものの、確実にシグマ1受容体のアゴニストとアンタゴニストを区別するアッセイ系がない。行動薬理的あるいは種々の実験系の結果から、総合的にアゴニストとアンタゴニストが区別されている状況である^{22,29)}。この点は、シグマ1受容体リガンドを理解し開発する上での最大の問題点であろう。シグマ1受容体は既知の情報伝達系とリンクする受容体としての役割よりもむしろ modulator あるいは既知の情報伝達系とリンクしない何か別の作用 (たとえばステロイド・薬物の結合など) の役割のほうが大きいのかかもしれない。

III. シグマ1受容体の生理的な機能

シグマ1受容体の生理的機能としては、種々の機能が報告されている。(1) C²⁺チャンネル、NMDA 受容体や小胞体関連の細胞内 Ca²⁺動員の調節作用、(2) K⁺チャンネルの調節、(3) ドーパミンなどの神経伝達物質遊離の調節、(4) 細胞の分化、(5) 脂質の細胞分布の調節、(6) 覚せい剤およびコカインの行動感作、(7) 認知機能、などがある¹⁰⁾。2003年にシグマ1受容体のノックアウトマウスが作成された¹²⁾。このマウスは生存し、大きな発育上の問題はなかった。行動量は非ノックアウトマウスに比べ有意に低下し、SKF-10047による行動量の増加がみられず、*in vitro*の結果を支持する結果だった。これ以上の報告はなされておらず、たとえば、ノックアウトマウスを用いた抗うつ薬の評価などのさらなる解析は、シグマ1受容体に関して有用な情報をもたらすことが期待される。このようにシグマ1受容体が、生体内でどのような生理的な役割をしているかについては、クローニング後になんかのことが判明してきている。Hayashi ら¹⁰⁾による論文に詳細について書かれているのでご参照いただきたい。いずれにしても、後述する情動ストレスに加え、認知機能や依存などの高次脳機能や神経可塑的なプロセスに対して広範囲にシグマ1受容体が関与すると考えられる。

IV. シグマ1受容体とうつ病

1. うつ病動物モデル

強制水泳テストおよび尾懸垂テストにおいて、シグマ1受容体リガンドは抗うつ薬様の作用を示す。(+)SKF-10047, (+)pentazocine, 1,3-di(2-tolyl)-guanidine (DTG)などの基本的なシグマ1受容体リガンドだけでなくOPC-14523, igmesine (JO1783), SA4503などの高親和性を有する近年開発されたシグマ1受容体リガンドにおいても抗うつ薬様の作用を有する^{14,26,36,37,38}。重要な点は、シグマ1受容体リガンドによる抗うつ薬様作用は、シグマ1受容体アゴニスト作用によるものであり、シグマ1受容体アンタゴニスト(たとえばNE-100)で抑制されることである。

OPC-14523は、シグマ1受容体とセロトニン1A受容体の両者に親和性をもつリガンドであるが、imipramineやfluoxetineなどの抗うつ薬よりも早く、しかもセロトニンの再取り込み阻害作用を介さずに効果発現することが報告されている³⁰。臨床的に抗うつ薬の効果発現には少なくとも2~3週間以上は必要であることがよく知られているが、OPC-14523は即効性のある新規の抗うつ薬になる可能性がある。また、OPC-14523の慢性処置は、従来の抗うつ薬でみられる副作用(体重の変化など)がない場合もあり、より副作用の少ない抗うつ薬となりうる可能性もある³⁰。

Igmesineに関しては、Mauriceらのグループによりin vivoでの抗うつ作用メカニズムが詳細に検討されている³⁹。Igmesineの抗うつ効果様作用は、細胞内Ca²⁺キレート剤およびIP₃受容体阻害薬の脳室内投与により消失し、一方、IP₃受容体の刺激薬(bradykininなど)で増強した。従って、igmesineによる抗うつ効果様作用は、シグマ1受容体とIP₃受容体を介しており、特に小胞体から遊離される細胞内Ca²⁺増加が重要であることを示唆している。In vitroにおいて、シグマ1受容体、細胞骨格蛋白ankyrinおよびIP₃受容体が1つの複合体を形成し、細胞内Ca²⁺伝達機構を調節していることが報告されており⁴⁰、この知見はMauriceらの報告の理由をうまく説明す

ることができる。

神経ステロイドのDHEA(S)およびPREGSも、抗うつ薬と同様に強制水泳テストにおいて無動時間を短縮し、それらの効果はシグマ1受容体アンタゴニスト(NE-100およびprogesterone)で抑制される^{23,38}。強制水泳ストレスによりマウス海馬において部位特異的に内因性のprogesterone量が増加し、ストレスの初期の段階で同じく海馬において(+)SKF-10047の結合部位が低下する³⁸。また、加齢とともに内因性のprogesterone量が減少し、シグマ1受容体アゴニストによる抗うつ薬様の作用は増強する²¹。従って、ある種の神経ステロイド(DHEA[S]およびPREGS)もシグマ1受容体を介して、シグマ1受容体アゴニストとして抗うつ薬様の作用を示し、内因性のシグマ1受容体アンタゴニストであるprogesterone量によりその効果は影響をうけることが示唆される。

2. 細胞モデル

近年うつ病の病態において、MRI画像所見から海馬や前頭前野の萎縮があること、死後脳研究からは、海馬での神経細胞の減少や前頭前野ではグリア細胞の減少が報告されている¹⁰。うつ病モデル動物において、海馬領域の神経細胞の樹状突起棘(dendritic spine)や神経新生(neurogenesis)が減少し、抗うつ薬や電気けいれん刺激処置により神経新生や神経突起新生(neuritogenesis, sprouting)が増加(回復)することが知られている^{6,19,24}。また、抗うつ効果が、神経新生および神経栄養因子(Brain-derived neurotrophic factor [BDNF]など)を介している報告がなされている⁹。従って、神経新生および神経突起新生はうつ病の病態を考える上でひとつの細胞レベルでのモデルになりうると思われる。筆者らは、神経系由来PC12細胞において神経成長因子(nerve growth factor [NGF])による神経突起新生(sprouting)を指標として、シグマ1受容体アゴニスト(+)pentazocineおよび抗うつ薬(imipramine, fluvoxamine)の慢性処置の効果を観察した²²。シグマ1受容体アゴニストおよび抗うつ薬は有意にsproutingを促進し、シグマ1受

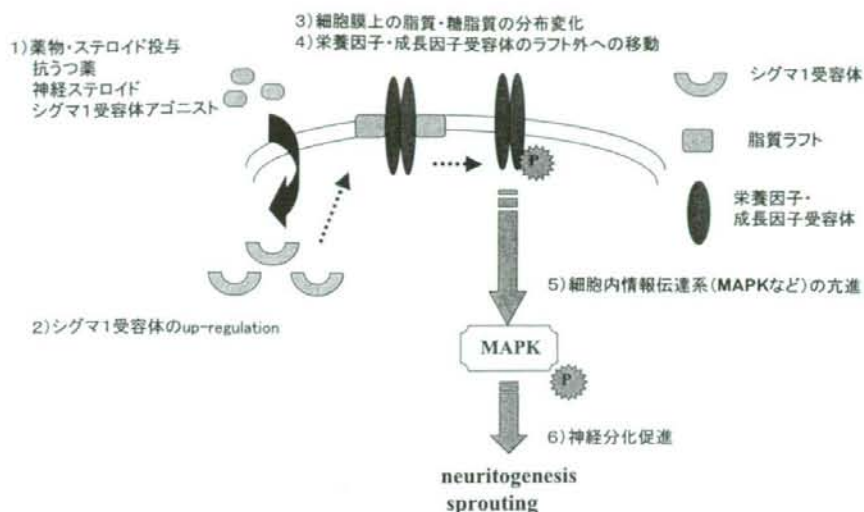


図1 シグマ1受容体による神経分化促進作用のメカニズム

容体アンタゴニストおよびアンチセンスで抑制された。特に抗うつ薬による sprouting の促進作用は、モノアミンには非依存性であり、シグマ1受容体への親和性のない sulpiride などの抗うつ薬では sprouting の促進作用は見られなかった。さらに興味深いことに sprouting の促進作用はシグマ1受容体の発現増加と相関しており、実際、シグマ1受容体を人工的に強制発現させるだけで、sprouting の促進作用が観察された。これらの結果は、シグマ1受容体が、シナプス形成・可塑性に重要な役割を果たしており、抗うつ薬がシグマ1受容体アゴニストとして作用し、シグマ1受容体発現量を増加させることで sprouting の促進作用を生じることを示している³⁰⁾。神経ステロイドの DHEA も pM~nM の範囲の濃度で、sprouting を有意に促進し、シグマ1受容体アンタゴニストで抑制された³⁰⁾。余談ではあるが、受容体のアゴニスト処置は受容体の発現量を通常 down-regulation するが、シグマ1受容体は逆の up-regulation を引き起こす。このことも通常の受容体とは性質が異なっていることを示唆している。

さらに、筆者らは、同じ系 (NGF および上皮成長因子: EGF) を用いてシグマ1受容体の sprouting 促進作用のメカニズムを詳しく検討し

た³⁰⁾。シグマ1受容体 (強制発現) は、細胞膜上にある成長因子受容体の活性化 (リン酸化) そのものを増強していた。同時に成長因子受容体の細胞膜上での分布も変化させていた。細胞膜は大きく分けてコレステロールとスフィンゴ脂質が豊富な脂質ラフト (raft: “いかだ” の意味) と呼ばれる細胞膜ドメインとそれ以外のドメイン (non-raft) に分けられることが知られている。シグマ1受容体は脂質ラフト外ドメイン (non-raft) へ成長因子受容体を移動させていた。その結果、成長因子受容体が脂質のやや疎である non-raft に存在することで、成長因子受容体どうしの結合・活性化 (dimerization) がされやすくなり、成長因子受容体の活性化が増強したと考えられた³⁰⁾。実際、シグマ1受容体 (強制発現) により細胞膜内のコレステロールとある種の糖脂質ガングリオシドの成分 (GM1, GM2, GD1a) の分布が raft と non-raft で変化していた³⁰⁾。成長因子受容体は細胞膜脂質の種類により偏在することが知られており、シグマ1受容体は脂質の細胞膜への分布を変化させることにより、成長因子受容体の細胞膜分布を調節し、その結果、成長因子受容体の活性化と sprouting 促進へと結びつくと推測された³⁰⁾。シグマ1受容体の脂質や糖脂質への調節

機構は不明であるが、論文32, 33から推測される神経分化促進メカニズム(仮説)を図として示した(図1)。

BDNFについては、功刀らのグループにより、ラット培養神経細胞におけるBDNF刺激性のグルタミン酸放出を指標に検討されている⁴⁰⁾。抗うつ薬(imipramine, fluvoxamine)の慢性処置はBDNF刺激によるPLC- γ の活性化およびグルタミン酸放出が増強され、それらの増強効果はシグマ1受容体アンタゴニストで抑制された。この系ではシグマ1受容体によりBDNF受容体(TrkB)とリンクしている細胞内情報伝達分子であるPLC- γ が活性化され、BDNFの情報伝達系が増強していた⁴⁰⁾。メカニズムについては不明な点が残っているが、いずれにしても、抗うつ薬によりシグマ1受容体を介して神経栄養因子・成長因子のシグナル伝達は増強され、神経シナプス機能の増強(神経突起新生, グルタミン酸放出など)が生じることが示唆された。

グリア細胞であるオリゴデンドロサイトはミエリンを介して、神経の伝導性に重要であるが、オリゴデンドロサイトの突起の伸張、分化にも特定の脂質(galactosylceramides)の豊富なドメインに存在するシグマ1受容体が調節の役割を果たしていることが報告されている³⁹⁾。最近、うつ病患者の死後脳研究において、扁頭体でオリゴデンドロサイトが減少している報告や皮質において複数のオリゴデンドロサイト関連の遺伝子発現が低下している報告もあることから興味深い⁴¹⁾。

神経新生については、ヒトの神経幹細胞を用いた検討がある。DHEA処置は最終的に29%の神経新生を生じ、それらはシグマ1受容体およびNMDA受容体アンタゴニストで抑制された⁴⁰⁾。成人の脳においても、海馬および脳室周囲領域で神経新生が行われていることが近年知られているが、脳内の神経ステロイドの変動がシグマ1受容体を介して神経新生に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

なお、シグマ1受容体リガンドおよび神経ステロイドの神経保護作用については多数報告がある^{31, 35)}。

3. うつ病患者における臨床知見

Igmesine (JO1783) について臨床試験の報告がある^{36, 41)}。31名の重症うつ病患者に対して25~50mg/dayのigmesineのオープン試験が行われ、83%の反応性を認めた。これをうけて、250名のうつ病患者と100名の健常者を対象に二重盲検試験が行われた。外来患者においてのみ、低用量のigmesine 25mg/dayがfluoxetine 20mg/dayと同様に有意な抗うつ効果を認めた。一方、高用量のigmesine 50mg/dayは有意な効果はなかった。その後も臨床試験は行われたようだが、第3相試験の段階で中止となっている⁴¹⁾。

SA4503については、日本のエムズサイエンスが開発を手がけている。今までに健常者を対象とした第1相試験が終了し、ヒトPET試験も行いシグマ1受容体の占拠率から臨床用量の設定を行っている。しかし、脳梗塞モデル動物での良好な結果と市場戦略的な面から方向転換し、脳梗塞を第1適応症として、うつ病は第2適応症として今後は臨床試験を行う予定とのことである。

OPC-14523については大塚が抗うつ薬として開発中である。一方、opipramolは古くから海外で処方されている三環系抗うつ薬であるが、モノアミン再取り込み阻害作用を有さず、シグマ1受容体への親和性が高い。うつ病患者に対してある程度抗うつ効果を示すようだが、特に身体症状や不安障害に対する効果が最近注目されている⁴¹⁾。

うつ病患者の脳脊髄液あるいは血中の神経ステロイド濃度についての検討は多数なされている⁴⁰⁾。うつ病患者の脳脊髄液中のPREGはうつ状態において低下しているとの報告がある³⁾。うつ病の近縁疾患である月経前症候群(premenstrual syndrome: PMS)患者の血中のPREG濃度は臨床症状と相関しており⁴²⁾、うつ病患者の血中のDHEA(S)についてもうつ状態で変化しているとの報告が多い^{31, 40)}。DHEA(S)の増加がうつ状態の改善に関連する可能性が示唆されることから、DHEAの経口投与試験がいくつか行われている。オープン試験、二重盲検試験でうつ病患者および気分変調症患者の抑うつ症状が改善したという報告がある^{25, 43, 44)}。これらの神経ステロイドの

変化に伴う精神症状の変化は、シグマ1受容体、GABA-A受容体、NMDA受容体あるいはその他のどの作用点を介している現象なのかは明らかではない。筆者らは、ほぼ寛解状態にあるうつ病および躁うつ病の患者群（56名）の全血中のシグマ1受容体蛋白レベルを健常者群（56名）と比較検討したところ、男性患者群においてのみ男性健常者群と比較して有意に低下していた（未発表データ）。神経ステロイドは前述したようにシグマ1受容体の内因性リガンドである可能性があり、シグマ1受容体との相互作用や性差などに着目しながら生物学的マーカーとしての可能性を今後も検証していくことは有用であると考えられる。

V. ま と め

シグマ1受容体は、抗うつ薬などの向精神薬や神経ステロイドに親和性のあるユニークな蛋白であり、幅広い生理作用を有し、情動ストレス・認知機能・薬物依存などの高次脳機能にも関与する。脂質や糖脂質の分布を修飾して作用を発揮する可能性がある。うつ病などの気分障害に対してどの程度関与するかは、基本的な動物モデルや細胞モデルでの検討はあるが、ノックアウトマウスを用いた動物実験や患者死後脳での検証が現在のところ不足している。シグマ1受容体リガンドや神経ステロイドが抗うつ効果を有する可能性はいくつかの臨床試験から示唆されるため、今後の研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Aston, C., Jiang, L., Sokolov, B. P.: Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*, 10: 309-322, 2005.
- 2) Aydar, E., Palmer, C. P., Klyachko, V. A. et al.: The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit. *Neuron*, 34: 399-410, 2002.
- 3) Baulieu, E. E., Robel, P., Schumacher, M.: Neurosteroids: from definition and biochemistry to physiopathologic function. In: *Neurosteroids: A New Regulatory Function in the Nervous System* (eds. by Baulieu, E. E., Robel, P., Schumacher, M.), pp. 1-25, Humana Press, Totowa, New Jersey, 1999.
- 4) Duman, R. S., Monteggia, L. M.: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 59: 1116-1127, 2006.
- 5) George, M. S., Guidotti, A., Rubinow, D. et al.: CSF neuroactive steroids in affective disorders: pregnenolone, progesterone, and DBI. *Biol. Psychiatry*, 35: 775-780, 1994.
- 6) Hajszan, T., MacLusky, N. J., Leranth, C.: Short-term treatment with the antidepressant fluoxetine triggers pyramidal dendritic spine synapse formation in rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.*, 21: 1299-1303, 2005.
- 7) Hamidi, M., Drevets, W. C., Price, J. L.: Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol. Psychiatry*, 55: 563-569, 2004.
- 8) Hanner, M., Moebius, F. F., Flandorfer, A. et al.: Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma-1-binding site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 8072-8077, 1996.
- 9) Hayashi, T., Su, T. P.: Sigma-1 receptors at galactosylceramide-enriched lipid microdomains regulate oligodendrocyte differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101: 14949-14954, 2004.
- 10) Hayashi, T. and Su, T. P.: The sigma receptor: evolution of the concept in neuropsychopharmacology. *Cur. Neuropharmacol.*, 3: 267-280, 2005.
- 11) Kurata, K., Takebayashi, M., Morinobu, S. et al.: β -estradiol, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate protect against N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons by different mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311: 237-245, 2004.
- 12) Langa, F., Codony, X., Tovar, V. et al.: Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type (σ 1) knockout mice. *Eur. J. Neurosci.*, 18: 2188-2196, 2003.
- 13) Martin, W. R., Eades, C. G., Thompson, J. A. et al.: The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 97: 517-532, 1976.
- 14) Matsuno, K., Kobayashi, T., Tanaka, M. K. et al.: σ 1 receptor subtype is involved in the relief of

- behavioral despair in the mouse forced swimming test. *Eur. J. Pharmacol.*, 312: 267-271, 1996.
- 15) Maurice, T., Urani, A., Phan, V. L. et al.: The interaction between neuroactive steroids and the σ 1 receptor function: behavioral consequences and therapeutic opportunities. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 37: 116-132, 2001.
 - 16) Mellon, H., Griffin, L. D.: Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends in Endocrinol. Metab.*, 13: 35-43, 2002.
 - 17) Narita, N., Hashimoto, K., Tomitaka, S. et al.: Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 307: 117-119, 1996.
 - 18) Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J. et al.: Neurobiology of depression. *Neuron*, 34: 13-25, 2002.
 - 19) Norrholm, S. O. and Ouimet, C. C.: Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse*, 42: 151-163, 2001.
 - 20) Pande, A. C., Geneve, J., Scherrer, B. et al.: A placebo-controlled trial of igmesine in the treatment of major depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 9 (suppl. 5): 138, 1999.
 - 21) Phan, V. L., Miyamoto, Y., Nabeshima, T. et al.: Age-related expression of sigma 1 receptors and antidepressant efficacy of a selective agonist in the senescenceaccelerated (SAM) mouse. *J. Neurosci. Res.*, 79: 561-572, 2005.
 - 22) Quirion, R., Bowen, W. D., Itzhak, Y. et al.: A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends Pharmacol. Sci.*, 13: 85-86, 1992.
 - 23) Reddy, D. S., Kaur, G., Kulkarni, S. K.: Sigma (σ 1) receptor mediated antidepressant-like effects of neurosteroids in the Porsolt forced swim test. *Neuroreport*, 9: 3069-3073, 1998.
 - 24) Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C. et al.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301: 805-809, 2003.
 - 25) Schmidt, P. J., Daly, R. C., Bloch, M. et al.: Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62: 154-162, 2005.
 - 26) Skuza, G. and Rogoz, Z.: A potential antidepressant activity of SA4503, a selective sigma 1 receptor agonist. *Behav. Pharmacol.*, 13: 537-543, 2002.
 - 27) Su, T. P.: Evidence for sigma opioid receptor: binding of [³H]SKF-10047 to etorphine-inaccessible sites in guinea-pig brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 223: 284-290, 1982.
 - 28) Su, T. P., London, E. D., Jaffe, J. H.: Steroid binding at σ receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. *Science*, 240: 219-221, 1988.
 - 29) Su, T. P., Hayashi, T.: Understanding the molecular mechanism of sigma-1 receptors: towards a hypothesis that sigma-1 receptors are intracellular amplifiers for signal transduction. *Curr. Med. Chem.*, 10: 2073-2080, 2003.
 - 30) Suzuki, M., Wright, L. S., Marwah, P. et al.: Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101: 3202-3207, 2004.
 - 31) Takebayashi, M., Kagaya, A., Uchitomi, Y. et al.: Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression. *J. Neural Transm.*, 105: 537-542, 1998.
 - 32) Takebayashi, M., Hayashi, T., Su, T. P.: Nerve growth factor-induced neurite sprouting in PC12 cells involved σ -1 receptors: implications for antidepressants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 303: 1227-1237, 2002.
 - 33) Takebayashi, M., Hayashi, T., Su, T. P.: Sigma-1 receptors potentiate epidermal growth factor signaling towards neuritogenesis in PC12 cells: potential relation to lipid raft reconstitution. *Synapse*, 53: 90-103, 2004.
 - 34) Takebayashi, M., Hayashi, T., Su, T. P.: A perspective on the new mechanism of antidepressants: neuritogenesis through sigma-1 receptors. *Pharmacopsychiatry*, 37 (suppl. 3): S208-S213, 2004.
 - 35) 竹林 実: 神経ステロイドとシグマ受容体について. *精神科*, 4: 197-200, 2004.
 - 36) Tottori, K., Miwa, T., Uwahodo, Y. et al.: Antidepressant-like responses to the combined sigma and 5-HT_{1A} receptor agonist OPC-14523. *Neuropharmacology*, 41: 976-988, 2001.
 - 37) Ukai, M., Maeda, H., Nanya, Y. et al.: Beneficial effects of acute and repeated administrations of σ receptor agonists on behavioral despair in mice exposed to tail suspension. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 61: 247-252, 1998.

- 38) Urani, A., Roman, F. J., Phan, V. L. et al. : The antidepressant-like effect induced by the sigma (1)-receptor agonists and neuroactive steroids in mice submitted to the forced swimming test. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 298 : 1269-1279, 2001.
- 39) Urani, A., Romieu, P., Portales-Casamar, E. et al. : The antidepressant-like effect induced by the sigma (1) receptor agonist igmesine involves modulation of intracellular calcium mobilization. *Psychopharmacology(Berl)*, 163 : 26-35, 2002.
- 40) van Broekhoven, F., Verkes, R. J. : Neurosteroids in depression : a review. *Psychopharmacology(Berl)*, 165 : 97-110, 2003.
- 41) Volz, H. P. and Stoll, K. D. : Clinical trials with sigma ligands. *Pharmacopsychiatry*, 37 (suppl. 3) : S214-S220, 2004.
- 42) Wang, M., Seippel, L., Purdy, R. H. et al. : Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome : study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 α -pregnane-3,20-dione and 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81 : 1076-1082, 1996.
- 43) Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Roberts, E. et al. : Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol. Psychiatry*, 41 : 311-318, 1997.
- 44) Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Keebler, A. et al. : Double blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am. J. Psychiatry*, 156 : 646-649, 1999.
- 45) Yagasaki, Y., Numakawa, T., Kumamaru, E. et al. : Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release. *J. Biol. Chem.*, 281 : 12941-12949, 2006.

特集：第28回日本生物学的精神医学会シンポジウム(1)

35-43

シンポジウム：うつ病慢性化・難治化神経機構

難治性うつ病に対するドパミン関連薬剤の効果と安全性

井上 猛¹⁾, 北市 雄士¹⁾, 田中 輝明¹⁾, 中川 伸¹⁾
久住 一郎¹⁾, 増井 拓哉¹⁾, 廣田 正志²⁾, 小山 司¹⁾**Key words** : treatment-resistant depression, refractory depression, dopamine receptor agonist, long-term follow-up, bipolarity

1. はじめに

作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を十分量、十分期間用いたのにもかかわらず、十分に改善しないうつ病は抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病(あるいは難治性うつ病)と呼ばれ、症状と機能低下が長期に持続するため臨床的には大きな問題である^{1) 3)}。厳密にいうと、モノアミン酸化酵素阻害薬(MAO阻害薬)や電気けいれん療法(ECT)も含めたさまざまなうつ病治療に非反応であるうつ病患者を難治性うつ病というべきである³⁾。しかし、そのような症例は少なく、さらに第一～第三選択の抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病の治療が目下の精神医学的課題であることから、「SSRI, SNRI, 三環系・四環系抗うつ薬に治療抵抗性うつ病」(あるいは「モノアミン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病」)を難治性うつ病として研究が行われてきた。このような背景のもと、(抗うつ薬に)難治性うつ病の治療・病態についての臨床研究が多数行わ

れてきた²⁾。我々はこれまで難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの効果を論文として発表してきた^{1) 3)}。さらに最近長期経過観察に基づいて難治性うつ病の診断・治療について調査した¹⁾。本稿では難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの効果についてのこれまでの研究を紹介し、さらに、難治性うつ病の長期転帰調査におけるドパミン・アゴニストの効果、ドパミン・アゴニストへの治療反応性の予測因子について当教室の研究を紹介する。なお、本稿では「抗うつ薬に難治性うつ病」を「難治性うつ病」と略称する。

2. 難治性うつ病に対する
さまざまな治療の効果

作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬による十分な治療で十分に改善しないうつ病症例(すなわち中等症の症状が残存する、あるいは明らかなくうつ症状が続いている)を、本来は難治性うつ病とすべきであるが^{1) 3)}、このような定義に基づいて難治性うつ病の頻度を調査した研究は意外なこ

Clinical efficacy and safety of dopamine-related drugs for the treatment of refractory depression

- 1) 北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座精神医学分野〔〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目〕Takeshi Inoue, Yuji Kitaichi, Teruaki Tanaka, Shin Nakagawa, Ichiro Kusumi, Takuya Masui, Tsukasa Koyama : Department of Psychiatry, Neural Function, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan
- 2) 国立病院機構帯広病院精神神経科 Masashi Hirota : Department of Psychiatry and Neurology National Hospital Organization Obihiro Hospital

【井上 猛 E-mail : tinoue@med.hokudai.ac.jp】

表1 難治性うつ病に対する治療オプション (有効率)

<p>***ECT (50%, 持続的な効果は約 16%)</p> <p>*** リチウム (27%)</p> <p>** 甲状腺ホルモン (23.2%, RCT のみで 8.6%)</p>	<p>難治性の割合</p> <p>↓</p> <p>約 1/2 になる</p>
<p>* ドバミン関連薬剤 (?%)</p> <p>ドバミン・アゴニスト (Bromocriptine, Pergolide, Cabergoline, Pramipexole, Talipexole, Ropinirole)</p> <p>Selegiline (現在全国試験中。うつ病に対する経皮パッチ剤の適応を FDA が承認)</p> <p>非定型抗精神病薬 (Olanzapine, Aripiprazole 等)</p>	

(各治療をエビデンスレベル、保険適応、治療導入の容易さ、安全性などから総合評価した。*印が多いほど優先度が高い。)

とに少ない。我々の調査では、外來の初診の単極性うつ病患者 43 例の治療経過を追跡したところ、86%は 1 から 3 種類の抗うつ薬で十分に改善し、2 種類以上の抗うつ薬による十分な治療で改善しなかった症例 (すなわち難治性うつ病) は 9.3%であった¹⁹。このように実際には難治性うつ病の症例は必ずしも多くないためか、難治性うつ病に対するさまざまな治療の効果は 1 種類の抗うつ薬による十分な治療で十分に改善しないうつ病症例を対象として研究されてきた。したがって、以下に紹介する難治性うつ病に対する治療についての研究は、厳密な定義では難治性うつ病研究とはいえないという限界点をはじめに指摘したい。

入院が可能であり、また患者側の要因 (同意・合併症) に問題がなければ、うつ病に対する保険適応を有する ECT は難治性うつ病治療の第一選択としてすすめられるし、実際に広く用いられている。しかし、ECT の治療抵抗性うつ病に対するエビデンスは意外なことに十分ではない。両側性と右片側性 (劣位半球。発作閾値以上の強さで低、中、高用量の 3 群に分けた) のパルス波 ECT のうつ病 (単極性及び双極性を含む) に対する効果を 4 群間で比較した Sackeim らの研究では、1 種類の十分な抗うつ薬治療に反応しなかったうつ病症例の両側 ECT に対する反応率 (ハミルトンうつ病評価尺度 HAM-D 総点が 60%以上減少した患者の割合) と寛解率 (HAM-D24 項目の総点が 10 点以下) は 50%であり、非治療抵抗性

のうつ病症例の反応率 80%よりも低かった²⁰。しかも、いったん ECT に反応したうつ病患者のうち、ECT 後 1 年までの再燃率は、抗うつ薬治療抵抗性群が 68%で非治療抵抗性群が 36%であった。双極性うつ病と単極性うつ病を区別していない点は問題であるが、Sackeim らの研究から推定すると、治療抵抗性うつ病の 16%の患者で ECT により長期的な改善もたらされる (一方、非治療抵抗性うつ病では 51%で長期的改善がえられる) (表 1)。無作為化対照試験ではないが、Sackeim らのグループによる単極性うつ病を対象としたオープン試験でも、治療抵抗性うつ病の ECT に対する寛解率、ECT 後の再燃率はそれぞれ 49%、64%であり²¹、上記の単極性うつ病と双極性うつ病を対象とした無作為化対照試験²⁰の結果とほぼ同様の結果が報告されていることから、単極性の難治性うつ病に限定しても ECT による長期的な改善率は 17%であると推定される。

難治性うつ病 (ただし 1 種類の抗うつ薬に治療抵抗性) に対する効果が偽薬との二重盲検比較試験で明らかに証明された治療は炭酸リチウムの抗うつ薬との併用のみである。メタ解析では偽薬と比べて有意なリチウムによる増強効果が報告された。期間、用量、リチウム血中濃度が一定の基準を満たした研究の結果をまとめて、偽薬の効果の分を差し引くとリチウムへの反応率は 27%であった²² (表 1)。甲状腺ホルモンである L-thyronine (T3) の難治性うつ病への効果についても多くの

表2 ドパミン (DA)・アゴニストの難治性うつ病に対する効果

研究者(文献番号)	抗うつ薬の数	年	試験デザイン	DA アゴニスト	病型	症例数	有効率 (病型別)
Bouckoms ら (4)	不明	1993	オープン試験	pergolide	BP,UP	20 例	55% (病型別不明)
岸本 (21)	不明	1993	オープン試験	bromocriptine	不明	9 例	0%
Inoue ら (13)	1 以上	1996	オープン試験	bromocriptine	UP	6 例	67%
井上ら (12)	2 以上	1996	後方視的調査	bromocriptine	BP,UP	22 例	64% (BP57%,UP67%)
平山ら (11)	2	1996	症例報告	bromocriptine	BP	1 例	有り
泉ら (19)	2	1996	症例報告	pergolide	UP	1 例	有り
Izumi ら (20)	1 以上	2000	オープン試験	pergolide	UP	20 例	40%
Sporn ら (30)	1 以上	2000	後方視的調査	pramipexole	BP,UP	32 例	44% (BP50%,UP40%)
Lattanzi ら (23)	1 以上	2002	オープン試験	pramipexole	BP,UP	31 例	68% (BPI83%, BPII64%,UP64%)
Takahashi ら (31)	1	2003	症例報告	cabergoline	UP	2 例	有り

BP, 双極性うつ病; BPI, 双極 I 型障害のうつ病; BPII, 双極 II 型障害のうつ病; UP, 単極性うつ病

研究が行われ、メタ解析が報告された。偽薬の効果の分を差し引くと T3 の効果は 23.2% であったが、そのうち無作為化対照試験の結果のみを解析すると、T3 による効果増強は 8.6% であり、統計学的に有意とはいえなかった³¹ (表 1)。

以上に紹介した ECT, リチウム, T3 は国際的にも難治性うつ病の標準的な治療であるが、それぞれの有効率から概算すると、これらの治療を駆使しても難治性うつ病症例の約半分の症例は改善しないことになる。したがって、難治性うつ病に対する他の治療法を我々精神科医は探究しなくてはならない。最近の臨床研究ではドパミン・アゴニスト^{11,20} や selegiline¹⁰, 非定型抗精神病薬²⁵ などの、主としてドパミン系に作用する薬剤の有効性が報告されており、難治性うつ病の次世代の治療として期待されている (表 1)。抗うつ薬が主として脳内のノルアドレナリンやセロトニン系に作用することを考えると、ドパミン系に作用する薬剤を難治性うつ病の治療に用いることは作用機序の点からは理にかなった考え方と思われる。今後、ドパミン系に作用する薬剤の効果が偽薬との無作為化対照試験によって証明されることが待たれる。

3. ドパミン・アゴニストの難治性うつ病に対する効果

難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの効果については表 2 のように前方視的なオープン試験、症例報告、後方視的調査が 10 編ほど報告されている。残念ながら偽薬との二重盲検比較試験は行われていないので、ドパミン・アゴニストの効果のエビデンス・レベルは低い。注目すべき点は、ドパミン・アゴニストが、2 種類以上の抗うつ薬で十分に改善しない難治性うつ病でも有効であることと、単極性うつ病と双極性うつ病の両型の難治性うつ病で有効であることである。表 2 には示していないが、1 種類の抗うつ薬に非反応の双極 II 型障害のうつ病患者 (リチウムカバルプロ酸を服用中) に pramipexole (0.375-4.5mg) が有効であることが偽薬との二重盲検比較試験で最近報告された³²。なお、pramipexole の非精神病性大うつ病 (難治性うつ病を対象とした研究ではない) に対する二重盲検比較試験も偽薬と fluoxetine を対照として行われた³³。Pramipexole (1mg) と fluoxetine (20mg) はともに偽薬と比べて有意にうつ症状を改善した。したがって、ドパミン・アゴニストは抗うつ作用を有することから、抗うつ薬に併用したときの効果は、増強効果 (本来、抗うつ作用を有さない薬剤が抗うつ薬と併用したときに抗うつ薬の効果を増強することを

意味する) というよりは併用効果とよんだほうがよい。

4. 難治性うつ病の長期転帰と寛解に寄与した治療

前述したように、2種類以上の抗うつ薬に対する難治性うつ病の研究は少ない。我々は1995年に2種類以上の抗うつ薬に対する難治性うつ病(単極性と双極性を含む)の臨床背景と治療について調査し、報告した¹²⁾。調査対象は当科の大うつ病あるいは双極性障害の患者(DSM-III-R)のうち、少なくとも2種類の三環系あるいは四環系抗うつ薬による治療を十分な用量(少なくともimipramine 150 mg/日相当)で、十分な期間(1種類の抗うつ薬を4週間以上)うけて、十分に反応しなかった経過をもつうつ病患者(以上の抗うつ薬治療後も中等症以上のうつ病症状が認められた)34例(単極性25例、双極性9例)であった。その結果、単極性の抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病の特徴としては、1)女性が多い傾向(男性8例、女性17例)、2)調査時点でうつ病相が初回の病相であることが多いこと、3)数年から10年以上にわたってうつ病相が長期に続いていること、などがあげられた。一方、双極性の抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病の特徴としては、1)男性が多い傾向(男性6例、女性3例)、2)これまでに3回以上の病相を経験していること、3)今回のうつ病相は3年から7年と長期に続いていること、があげられた。特に、単極性うつ病では初回の病相から現在日本で使用されている抗うつ薬に非反応であり、中等症の症状が数年から10年以上にわたって持続していたという事実は注目に値する。これらの症例のうち、1995年の調査以降1年以上経過を追うことができた26症例(双極性うつ病5例、単極性うつ病21例)を最長7年間当科で診療を継続し、診断・重症度・薬物療法について長期転帰調査を行い、昨年報告した¹³⁾。本稿では、観察期間を最長11年間まで延長して診断・重症度・寛解に寄与した薬物療法を調査した結果と、2006年の論文では発表しなかった病型別の各種増強治療の効果、発症時の病相、遺伝負

因について紹介する。

1. 単極性うつ病から双極性障害への診断の移行
観察開始時は双極性うつ病5例、単極性うつ病21例であり双極性の割合は19%であった。1-11年(平均7.8年)の観察期間の後の最終観察時の診断は双極性障害11例、単極性うつ病15例であり双極性の割合は42%となり、観察開始時の単極性うつ病21例のうち6例(28.6%)が双極性障害に移行した。

Sharmaら¹⁴⁾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1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 disorder¹⁵⁾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は双極スペクトラムであることから、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らと我々の所見は、難治性うつ病において双極性 bipolarity がはたす役割が大きいことを示唆している。

2. 難治性双極性うつ病はうつ病相で発症する

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たことから、調査対象となった双極性障害は全例うつ病相で発症したことになる。したがって、うつ病発症の双極性障害のうつ病相が難治性である可能性があり、今後うつ病相の治療抵抗性について、うつ病発症と躁病発症の双極性障害を比較することは興味深い。難治性うつ病相を有する双極性障害11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。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、気分安定薬による適切な治療が行われなかったことになるが、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。

意外に思われるかたもいるかもしれないが、単極性うつ病とは対照的に、双極性うつ病に対する抗うつ薬 (SSRI や三環系抗うつ薬) の効果は無作為化対照試験でほとんど証明されていない¹⁷⁾。効果が不確実なだけでなく、抗うつ薬は双極性うつ病で躁転や病相不安定化をおこしうることから、最近のガイドラインでは抗うつ薬は双極性うつ病の第二、第三選択薬として用い、必ず気分安定薬と併用すべきであると勧められている¹⁸⁾。抗うつ薬に治療抵抗性であることが双極性を疑う手がかりとなると主張する研究者もいるが¹⁹⁾、その根拠は明示されていない。少なくとも双極性うつ病の治療としては現在の抗うつ薬はふさわしいとはいえず、このことが難治性うつ病に双極性が多い理由でもあると思われる。うつ病で発症して軽躁・躁病相が出現するまでの期間は、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、その時期に不適切な治療が行われれば十分に改善しないのは当然であり、厳密に言うところの場合は治療抵抗性というよりはむしろ偽性治療抵抗性というべきかもしれない。

なお、難治性双極性うつ病の定義は十分に確立されていないが、これまでの難治性うつ病研究では、双極性うつ病についても単極性うつ病に準じて、難治性うつ病を「2種類以上の(作用機序の異なる)抗うつ薬に治療抵抗性であること」としている^{7, 12, 18, 20)}。最近のガイドラインを考えると難治性双極性うつ病の定義には「気分安定薬 (特にリチウム) に治療抵抗性であること」を含めるべきであり、この定義は今後再検討されるべきである。

3. 難治性うつ病は寛解する!

1995年の調査開始時のうつ病エピソードは、1995年の調査時点ですでに平均5.1年と慢性に続

いていた。うつ病相が自然に寛解することはクレベリンの教科書²¹⁾で詳細に記載されているが、クレベリンは14年間うつ病が続いた症例も紹介しており、実際に難治性うつ病が寛解するかどうかを確認することは重要である。

1995年調査時の難治性うつ病相のうち、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15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、11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。再発率が高率であることから、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、我々の報告と同じ年 (2006) に、Dunnerら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²²⁾。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²³⁾。彼らの報告を読むと失望するかもしれないが、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。

4. ドパミン・アゴニストは寛解に寄与した

1995年調査時点の難治性うつ病相の寛解に寄与したと思われる治療を調査した。表3のように単

表3 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法

A. 単極性うつ病 15例中9例で寛解
・ 9例全例でドパミン・アゴニストは効果的で寛解に寄与
・ そのうち1例ではリチウム増強効果がみられた
B. 双極性うつ病 11例中9例で寛解
・ 4例でドパミン・アゴニストが寛解に寄与
・ 3例でリチウムとL-サイロキシンの併用が寛解に寄与
・ 1例でリチウムとドパミン・アゴニストの併用が寛解に寄与
・ 1例でL-サイロキシンとドパミン・アゴニストの併用が寛解に寄与

表4 1995年調査時の各治療の有効率を2006年調査時の最終診断にもとづいて再解析した結果

	双極性	単極性
リチウム	36.4% (11) >	6.6% (15)
ドパミン・アゴニスト	62.5% (8) =	60% (15)
甲状腺ホルモン (T4)	66.7% (6) >	12.5% (8)
MAO阻害薬	0% (3)	33.3% (3)
ECT	50% (2)	50% (2)

括弧内の数字は症例数。T4, L-サイロキシン; MAO阻害薬, モノアミン酸化酵素阻害薬; ECT, 電気けいれん療法

極性うつ病で寛解した9例全例でドパミン・アゴニストが有効であり, 1例でリチウム併用も有効であった。双極性うつ病で寛解した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が, 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, すべての症例で抗うつ薬あるいは気分安定薬に併用された。

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寄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」(false unipolar depression)の治療に適していることが示唆される。一方, リチウムとL-サイロキシンは双極性うつ病で寛解に寄与することが多かった。

1995年に調査した各治療(増強治療も含めて)の有効率を以前に報告したが¹²⁾, その際の各治療の有効率を2006年の最終診断に基づいて再解析した結果を表4に示す。症例数も少なく, また比較試験ではないため, 統計計算をしていないが, 上述した寛解に寄与した治療法の結果とほぼ同様に, ドパミン・アゴニストは単極性うつ病でも双極性うつ病でも有効であったが, リチウムとL-サイロキシンは双極性うつ病で単極性うつ病より有効である傾向がみられた。しかも, 興味深いことに1995年調査時点では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。これら3例は本来双極性障害であり, リチウムが有効であるのは当然ともいえるし, リチウム増強効果というよりはむしろ双極性うつ病そのものに対するリチウムの抗うつ効果¹⁷⁾というべきかもしれない。今後, 生物学的マーカーなどの診断技術が開発されて「潜在性の双極性うつ病」

の早期診断が容易になれば、難治性うつ病の一部は気分安定薬による適切な早期治療により慢性化を免れる可能性がある。なお、リチウム増強効果の有効性が単極性うつ病と双極性うつ病で異なるかどうかはこれまでの研究でも明らかとなっていないが²⁾、初期の後方視的研究では、精神病性うつ病におけるリチウム増強効果が、単極性うつ病よりも双極性うつ病で有効性が高いことが報告されている²⁴⁾。

5. 単極性うつ病と潜在性双極性うつ病の区別は可能か？

前節で軽躁・躁相が出現する前に双極性うつ病であることを診断できれば理想的であると述べたが、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違いがあるかどうかを検討した。双極性うつ病の発症年齢は単極性うつ病よりも低いことが示唆されているが²⁵⁾、我々の症例でも発症年齢が単極性で 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 $P=0.037$)。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²⁶⁾。我々の調査では、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。Ghaemiら²⁷⁾が提唱しているように第一度親族の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、リチウムなどの気分安定薬の処方考慮したほうがよい。

5. ドパミン・アゴニストはどのような患者に有効か？

ドパミン・アゴニストの効果について学会で発表するときに、「ドパミン・アゴニストはどのような難治性うつ病患者に有効なのか」とよく質問を受ける。我々はこの質問に答えるために、これ

までさまざまな臨床背景・生物学的マーカーについてドパミン・アゴニスト有効例と無効例で違いがないか検討してきた。これまでのところ、病型 (単極性か双極性か)、性、年齢、病相期間、これまでの病相回数、気分障害の遺伝負因、併用した抗うつ薬の種類、ドパミン D2 受容体の遺伝子多型などはドパミン・アゴニストの効果予測する因子となりえなかった。さらに、現在は FDG-PET を用いた脳糖代謝、血中 HVA 濃度などについても検討中である。ドパミン・アゴニストの効果予測因子が今のところないということは、すべての難治性うつ病にドパミン・アゴニストが試みられる価値のある治療であるということを示唆している。

ドパミン・アゴニストは決して安全な薬ではなく、吐き気、起立性低血圧、不随意運動、幻覚・妄想などを惹起しうる¹⁰⁾。ドパミン・アゴニストを難治性うつ病患者に処方する際には、無作為化対照試験で効果が証明されていないことと出現の可能性のある副作用について、十分に説明した上で同意を得る必要がある。なお、当科の難治性うつ病症例についてドパミン・アゴニスト長期服用時の安全性について最近調査したが、臨床上問題となる重篤な副作用はみられなかった。結果については今後発表する予定である。

6. おわりに

難治性うつ病に関する研究は一般に単極性うつ病についての研究が多い。しかし、単極性うつ病と思われた症例が実は双極性障害であることは少なからずみられ (12.5%)¹⁾、しかも難治性うつ病ではそのような潜在性の双極性うつ病の占める割合が高い (28.6%) ことが最近の我々の研究でも明らかになってきた。難治性うつ病の一部ではこのような診断上の問題から病型に応じた適切な治療をうけていないことが難治化の要因である可能性がある。主としてノルアドレナリンやセロトニンに作用する抗うつ薬の効果の限界から難治性うつ病の定義ははじまっており、他の作用機序 (すなわちドパミン) の薬物による治療を難治性うつ病に試みることは合理的な考えといえる。難治性