

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業 【差し替え】

「精神科領域における臨床研究推進のための
基盤作りに関する研究」

平成20年度 総括・分担 研究報告書 (差し替え)

主任研究者 山田 光彦

平成21 (2009) 年3月

目次

I. 総括研究報告

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」	---	2
---------------------------------	-----	---

国立精神・神経センター精神保健研究所 山田 光彦

II. 分担研究報告書

1. 「臨床研究推進に必要な課題の抽出」	---	7
----------------------	-----	---

国立精神・神経センター精神保健研究所 山田 光彦

2. 「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を 目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」	---	11
---	-----	----

名古屋大学大学院医学系研究科 尾崎 紀夫

3. 「部分寛解うつ病患者の不眠に対する, 短期睡眠行動療法 - 評価者盲検無作為割り付け対照試験」	-----	19
---	-------	----

名古屋市立大学大学院医学研究科 渡辺 範雄

4. 「国際共同治験にわが国が参加するための条件検討」	---	26
-----------------------------	-----	----

横浜市立大学大学院医学研究科 平安 良雄

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	36
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷・その他の資料	-----	39
------------------------	-------	----

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

主任研究者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所

研究要旨：うつ病や統合失調症等の精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす公衆衛生上の大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行っている。(1) わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、検討を実施した。(2) マタニティ・ブルーズは産後 5 日間に 9-15%の女性に見られた。また、妊娠期から産後に渡って、実に 27.2%の女性がうつ的な気分を経験していることを明らかにした。(3) 「部分寛解うつ病患者の不眠に対する短期睡眠行動療法：評価者盲検無作為割り付け対照試験」をモデル研究として実施し、無作為化比較研究実施に際しての課題と問題点を整理した。(4) さらに、平成 20 年度は国際共同治験にわが国が参加するための実施基盤について、国内のみならず、中国、韓国の専門家らとともに検討した。

分担研究者 所属施設及び職名

尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
渡辺 範雄	名古屋市立大学大学院医学系研究科・助教
平安 良雄	横浜市立大学大学院医学系研究科・教授

民の「こころの健康」を脅かす大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行うことを目的とした。

A. 研究目的

うつ病や統合失調症等の精神科疾患は国

B. 研究方法

わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について検討した結果、うつ病についての研究ニーズが特に注目された。我が国においてもバーデンの大きなうつ病についての研究ニーズが特に注目された。また、「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」「部分寛解うつ病患者の不眠に対する短期睡眠行動療法：評価者盲検無作為割り付け対照試験」をモデル研究として実施し、臨床研究実施に際しての課題と問題点を整理した。さらに、国際共同治験にわが国が参加するための実施基盤について、国内のみならず、中国、韓国の専門家らとともに検討した。

C. 研究結果と考察

わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について整理することが出来た。また、マタニティ・ブルーズは産後5日間に9-15%の女性に見られた。また、妊娠期から産後に渡って、実に27.2%の女性がうつ的な気分を経験していることが示された。さらに、「部分寛解うつ病患者の不眠に対する、短期睡眠行動療法 - 評価者盲検無作為割り付け対照試」を開始し、

症例を集積している。一方、国際共同試験、特にアジア・スタディーを円滑に実施するための、制度、施設環境、支援体制、被験者の意識、医療者の意識等に関する課題や今後予想される障害について、国内のみならず、中国、韓国の専門家らとともに整理することが出来たは有意義であった。

D. 結論

本研究の実施により、精神科領域における臨床研究体制の基盤整備（実施医療機関における体制、教育及び環境、データセンター整備、品質管理/品質保証等）についての重要な知見が集積されるものと期待される。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 研究発表

1. 論文発表

Inagaki M, Matsumoto T, Kawano K, Yamada M, Takeshima T: Rethinking suicide prevention in Asia countries. *Lancet* 372: 1630, 2008.

Inagaki M, Ouchi Y, Takeshima T, Yamada M: Outreach in the real world: *BMJ*: <http://www.bmj.com/cgi/eletters/336/7648>, 2008

Yamada M, Shida Y, Takahashi K, Tanioka T, Nakano Y, Tobe T and Yamada M: Prg1 is regulated by the basic helix-

loop-helix transcription factor Math2.
J Neurochem, 106: 2375-2384, 2008

Saitoh A, Yamada M, Yamada M, Takahashi K, et al : Anti depressant like effects of the delta-opioid receptor agonist SNC80 in an olfactory bulbectomized rat model. *Brain Res*, 1208: 160-169, 2008

Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Sato K, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: Influence of the tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyl-transferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran. *Hum Psychopharmacol* 23: 121-8, 2008

Miura H, Ozaki N, Sawada M, Isobe K, Ohta T, Nagatsu T: A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress* 11: 198-209, 2008

Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T: Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry* 13: 429-41, 2008

Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N: The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol* 23: 399-407, 2008

Iwamoto K, Kawamura Y, Takahashi M, Uchiyama Y, Ebe K, Yoshida K, Iidaka T, Noda Y, Ozaki N: Plasma amitriptyline level after acute administration, and driving performance in healthy volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 610-6, 2008

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 373: 746-758, 2009

Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Efficacy and Tolerability of Milnacipran in the Treatment of Major Depression in Comparison with Other Antidepressants : A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 22: 587-602, 2008

Nakano Y, Lee K, Noda Y, Ogawa S, Kinoshita Y, Funayama T, Watanabe N, Chen J, Noguchi Y, Furukawa TA. Cognitive-behavior therapy for Japanese patients with panic disorder: acute phase and one-year follow-up results. *Psychiatry Clin Neurosci*. Jun 62: 313-321, 2008

Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1), CD00533

Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressants in the

acute-phase treatment of adults with major depression: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 69: 1404-1415, 2008

Watanabe N, Stewart R, Jenkins R, Bhugra DK, Furukawa TA. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *J Psychosom Res*. 64: 357-362, 2008

2. 学会発表

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山田光彦: 臨床試験データベースに登録された自殺予防およびその関連領域の研究. 第32回日本自殺予防学会 総会, 岩手, 2008. 4. 18-19.

Masatoshi Inagaki, Mitsuhiro Yamada, Kiyohisa Takahashi, and J-MISP Group: Japanese multimodal intervention trials for suicide prevention, J-MISP. World Congress of Psychiatry 2008, Prague, 2008. 9. 20-25.

Yamada M, Inagaki M, Takahashi K, J-MISP Group: Japanese Multimodal Intervention Trials for Suicide Prevention, J-MISP. 第3回アジア太平洋地域自殺予防学会, 香港, 2008. 10. 31-11. 3.

Yonemoto N, Endo K, Nagai S, Inagaki M, Yamada M: Clinical trials with persons at risk for suicidality: A systematic review of clinical trial registers. 第3回アジア太平洋地域自殺予防学会, 香港, 2008. 10. 31-11. 3.

Kodaka M, Vita Postuvan, Inagaki M, Yamada M: A Systematic Review of

Instruments measuring attitudes toward suicide. 第3回アジア太平洋地域自殺予防学会, 香港, 2008. 10. 31-11. 3.

山田光彦, 中川敦夫, 稲垣正俊, 稲垣中, 三好出, CRIP' N グループ: 精神・神経領域における臨床研究推進ネットワーク機構の試み-薬物療法の最適化を目指して. 第29回日本臨床薬理学会年会, 東京, 2008. 12. 4-6.

Ozaki N: Endophenotype Approach of Mental Disorders: Bridging between Genotype and Phenotype, 2008 International Conference on Pharmacogenomics Symposium 10: New Paradigm of Pharmacogenomics: to be alone or together, 2008

Watanabe, N., Omori, I. M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., McGuire, H., Churchill, R., Furukawa, T. : Side-effect profile of mirtazapine in comparison with SSRIs, tricyclics and other antidepressants for depression: Systematic review and meta-analysis, APA Annual Meeting, Washington, DC, May 3-8, 2008

Watanabe, N., Omori, I. M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., McGuire, H., Churchill, R., Furukawa, T. : NR3-089: Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: Systematic review and meta-analysis, APA Annual Meeting, Washington, DC, May 3-8, 2008

渡辺範雄, 「認知行動療法とEBM-日本における認知行動療法の効果研究の現状と課題-」認知行動療法学会 (2008年11月2日)

平安良雄, 都甲崇, 野本宗孝, 小田原俊

成：統合失調症に対するプラセボ比較試験の実情と治験推進への提言：倫理的側面から. 第18回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2007, 10

G. 知的財産権の出願・登録状況

- (1) 特許取得 なし
- (2) 実用新案 なし
- (3) その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）

平成 20 年度 分担研究報告書

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

「臨床研究推進に必要な課題の抽出」

分担研究者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所 部長

研究要旨：精神科医療の質の向上を目指し、本領域における実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行った。具体的には、わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、精神医学研究領域のエキスパート、他の医学研究領域のエキスパート、生物統計家、コクラン共同計画参加経験者、大規模多施設共同研究経験者、関連学術団体関係者らと検討を実施した。その結果、国民のこころの健康を脅かす公衆衛生上の大きな問題となっている「うつ病」についての研究ニーズが特に注目された。うつ病の有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。さらに、平成 21 年 4 月実施に向けた「臨床研究に関する倫理指針」改正案概要に関する意見を臨床研究推進に必要な課題としてとりまとめた。

研究協力者 所属及び職名

稲垣 中	慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科・准教授
稲垣 正俊	国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部・室長
中川 敦夫	慶應義塾大学大学院医学研究科・大学院/国立精神・神経センター病院治験管理室・研究員
古川 壽亮	名古屋市立大学大学院医学研究科・教授
三好 出	国立精神神経センター病院治験管理室・室長
米本 直裕	京都大学大学院医療統

計学分野・生物統計家

A. 研究目的

精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。

そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における臨床研究

推進のための基盤作りに関する研究を行うことを目的とした。特に、本分担研究では、わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について検討した。

B. 研究方法

本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行った。具体的には、具体的には、わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、精神科臨床に携わる者、精神医学研究領域のエキスパート、他の医学研究領域のエキスパート、生物統計家、コクラン共同計画参加経験者、大規模多施設共同研究経験者、関連学術団体関係者らと検討を実施した。さらに、平成 21 年 4 月実施に向けた「臨床研究に関する倫理指針」改正案概要に関する問題点の整理とそれに対する意見を臨床研究推進に必要な課題としてとりまとめた。

C. 研究結果と考察

Population Health Need と Research Funding Needs の検討により、国民のこころの健康を脅かす公衆衛生上の大きな問題となっている「うつ病」についての研究ニーズが特に注目された。うつ病の

有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。WHO Global Burden of Disease 2002 Estimates において、我が国において、うつ病は単独で糖尿病の 2 倍以上の国民の健康損失の原因になっていることが明示されている。本領域における精神医学研究を進展させるためには、新規抗うつ薬開発におけるグルタミン酸神経伝達調整薬の可能性について、グルタミン酸遊離阻害薬として ALS 治療薬として承認されているリルゾールや麻酔薬として承認されているケタミンの臨床応用可能性についての検討が必要であった。そのためには、臨床研究開始のための正当性を高める目的に、うつ病研究に必須の行動薬理モデルの可能性について、表面妥当性、構成妥当性、予測妥当性に関する議論が必要であった。

平成 21 年 4 月実施に向けた「臨床研究に関する倫理指針」改正案概要に関する意見を臨床研究推進に必要な課題としてとりまとめ、平成 20 年 6 月 30 日厚生労働省に提出した（添付資料）。

D. 結論

本研究の実施により、精神科領域における臨床研究体制の基盤整備（実施医療機関における体制、教育及び環境、データセンター整備、品質管理/品質保証等）

についての重要な知見が集積されるものと期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究成果発表

1. 論文発表

Inagaki M, Matsumoto T, Kawano K, Yamada M, Takeshima T: Rethinking suicide prevention in Asia countries. Lancet 372: 1630, 2008.

Inagaki M, Ouchi Y, Takeshima T, Yamada M: Outreach in the real world: BMJ: <http://www.bmj.com/cgi/eletters/336/7648>, 2008

Yamada M, Shida Y, Takahashi K, Tanioka T, Nakano Y, Tobe T and Yamada M: Prgl is regulated by the basic helix-loop-helix transcription factor Math2. J Neurochem, 106: 2375-2384, 2008

Saitoh A, Yamada M, Yamada M, Takahashi K, et al: Anti depressant like effects of the delta-opioid receptor agonist SNC80 in an olfactory bulbectomized rat model. Brain Res, 1208: 160-169, 2008

2. 学会発表

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山田光彦: 臨床試験データベースに登録された自殺予防およびその関連領域の研究. 第32回日本自殺予防学会 総会, 岩手, 2008. 4. 18-19.

Masatoshi Inagaki, Mitsuhiko Yamada, Kiyohisa Takahashi, and J-MISP Group: Japanese multimodal intervention trials for suicide prevention, J-MISP. World Congress of Psychiatry 2008, Prague, 2008. 9. 20-25.

Yamada M, Inagaki M, Takahashi K, J-MISP Group: Japanese Multimodal Intervention Trials for Suicide Prevention, J-MISP. 第3回アジア太平洋地域自殺予防学会, 香港, 2008. 10. 31-11. 3.

Yonemoto N, Endo K, Nagai S, Inagaki M, Yamada M: Clinical trials with persons at risk for suicidality: A systematic review of clinical trial registers. 第3回アジア太平洋地域自殺予防学会, 香港, 2008. 10. 31-11. 3.

Kodaka M, Vita Postuvan, Inagaki M, Yamada M: A Systematic Review of Instruments measuring attitudes toward suicide. 第3回アジア太平洋地域自殺予防学会, 香港, 2008. 10. 31-11. 3.

山田光彦, 中川敦夫, 稲垣正俊, 稲垣中, 三好出, CRIP' N グループ: 精神・神経領域における臨床研究推進ネットワーク機構の試み-薬物療法の最適化を目指して. 第29回日本臨床薬理学会年会, 東京, 2008. 12. 4-6.

F. 知的財産権の出願・登録状況

- (1) 特許取得 なし
- (2) 実用新案 なし
- (3) その他 なし

WHO Global Burden of Disease 2002 Estimates

		DALYs	% of national global burden of disease in JAPAN
A.	Malignant neoplasms	2361.394	17.8%
C.	Diabetes mellitus	300.0064	2.3%
E.	Neuropsychiatric conditions	2986.128	22.5%
	<i>1. Unipolar depressive disorders</i>	<i>737.9688</i>	<i>5.6%</i>
	2. Bipolar disorder	190.5886	1.4%
	3. Schizophrenia	179.692	1.4%
	4. Epilepsy	47.37206	0.4%
	5. Alcohol use disorders	395.283	3.0%
	6. Alzheimer and other dementias*	661.7219	5.0%
	7. Parkinson disease	95.86723	0.7%
	8. Multiple sclerosis	22.33032	0.2%
	9. Drug use disorders	3.415247	0.0%
	10. Post-traumatic stress disorder	65.42828	0.5%
	11. Obsessive-compulsive disorder	50.03674	0.4%
	12. Panic disorder	100.5133	0.8%
	13. Insomnia (primary)	108.8693	0.8%
	14. Migraine	120.1156	0.9%
G.	Cardiovascular diseases	2155.604	16.2%

(<http://www.who.int/healthinfo/bodestimates/en/index.html>) より

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

平成 20 年度 分担研究報告書

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を目的
とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」

分担研究者 尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度を推定するべく、質問紙法を用いた前向きコホート研究を行った。更に、妊産婦うつ病の病態解明を目指し、心理社会的および、生物学的な要因との関連を検討した。マタニティ・ブルーズは産後 5 日間に 9-15%の女性に見られた。また、妊娠期から産後に渡って、いずれかの時期にうつ状態を呈している人は、産後 5 日目のみ一過性でうつ状態を呈する女性を含めなければ、実に 27.2%の女性がうつ的な気分を経験していることが示された。しかも妊娠期から既にうつ状態の妊婦も 17.9%おり、妊産婦のメンタルヘルスを検討する際は、妊娠期から産後に至る長期的にフォローすることが必要であると考えられる。心理社会的な要因として、人格傾向の中でも、うつ病との関連が示唆されている損害回避傾向との関連を検討した。その結果、両者に高い相関が見られたことから、うつ病特有の人格傾向が存在すると言うよりもむしろ、人格評価のうつ状態に対する依存性が示唆された。ソーシャルサポートとの関連については、今回の検討において、うつ状態の予測因子としての機能は明らかにされなかった。また、今回の遺伝子関連解析においては、うつ病の発症脆弱性に関する 5 種類の候補遺伝子（5-HTR2A、5-HTR3A、5-HTR3B、BDNF、COMT）と産後うつ病との間には有意な関連は認められなかった。

研究協力者 所属及び職名

後藤節子 名古屋大学医学部保健学
科・教授(産婦人科)
金井篤子 名古屋大学大学院教育発
達科学研究科・教授
村瀬聡美 名古屋大学大学院教育発

達科学研究科・教授
東村博子 名古屋大学大学院生命農
学研究科・准教授
石原良子 名古屋大学技術センター・技術
専門員
葛谷孝文 名古屋大学医学部附属病
院薬剤部試験室・薬剤師

A. 研究目的

本研究の目的は、妊娠中および産後の女性を対象に、縦断的に質問紙調査研究を行い、妊娠中と出産後における女性のメンタルヘルスの実態、すなわち、妊娠期うつ病、マタニティ・ブルーズ、産後うつ病といった、妊娠期および産後に特異的に出現するうつ病の有病率と経過、並びにうつ病出現に影響を与える生物・心理社会的因子を明らかにして、メンタルヘルスを支援する方策を検討するための情報を得ることを目的とする。

以上を踏まえて、第1に妊娠から出産に際して生じるうつ病の有病率を算定し、第2にうつ病と人格傾向およびソーシャルサポート状況との関連を検討した。そして第3に生物学的な要因すなわち遺伝子関連研究を行った。

B. 研究方法

1. 対象

対象は2004年8月から2008年10月A市内の2つの病院（産婦人科）に通院する妊産婦である。対象には、病院内で実施されている集団の前期母親学級において、もしくは外来予約時において、個別で本研究の趣旨を説明し、研究参加依頼を行った。期間中に同意が取れた数は490名、平均年齢31.7歳(SD:4.4, range:

16-45)であった。なお、倫理的な配慮としては、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また、対象者には文書による同意と説明を行った。

2. 方法

妊娠期から産後1ヶ月の間に質問紙調査(以下の評価尺度を用いた)を実施し、妊娠期および産後の女性のメンタルヘルスの実態を明らかにする。質問紙の実施時期は①妊娠初期・中期、②妊娠後期、③出産後1~5日目の5日間、④産後1ヶ月頃の計4回に渡って実施。妊娠初期・中期に集団、もしくは個別で本研究の趣旨を説明し、説明書、同意書、アンケート①を配布。同意書、アンケート①を記入後、郵便にて回収。その後、アンケート②から④までを対象者の自宅に郵送し、全てのアンケートの記入が完了した時点で、郵便にて回収した。

評価尺度

・マタニティ・ブルーズ自己質問票

マタニティ・ブルーズのスクリーニング尺度として、Stein(1980)によって考案され、日本語版用に作成されたマタニティ・ブルーズ自己質問票(以下MBと略す)を使用した(カットオフポイントは7/8点)。本研究では、産後1日目から5日目まで連続して5日間、1日一回測定した。

・エジンバラ産後うつ病自己評価票 (Edinburgh Postnatal Depression

Scale)

妊産婦のうつ状態については、Cox らによって開発されて以降、国際的に広く翻訳され日本語版も岡野らによって作成されたエジンバラ産後うつ病自己評価票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale; 以下 EPDS と略す) を使用した (カットオフポイントは 8/9 点)。

・ Temperament & Character Inventory
の Harm Avoidance

Cloninger (1993) の人格理論に基づく気質のうちの Harm Avoidance (以下 HA と略す) を使用した。一般的なうつ病と HA との関連はこれまでも多くの研究がされており、それらの関連が報告されている一方で、人格評価が状況依存的であるという報告もある。今回の研究では、HA 得点と EPDS 得点とを検討し、さらに EPDS の経過パターンによる 4 群間の HA 得点を解析した。

・ Social Support Questionnaire-6

Social Support Questionnaire-6 (以下 SSQ-6 と略す) は Sarason ら (1983) により作成された Social Support Questionnaire の 27 項目から 6 項目を抽出した短縮版である。サポート源となる人の人数の合計とそのサポートに対する満足度の合計を算出する。サポート機能の内容やサポート源の区別をしていないが、期待されたサポートの包括的な尺度

として非常に有用である。

Furukawa ら (1999) によって、精神科外来通院患者群は、SSQ-6 において人数でも満足度でも健常群に比して有意に低いスコアであることが確認されている。

サポート源となる人の人数 SSQ(N) 得点とそのサポートに対する満足度 SSQ(S) 得点を別々に集計した。妊娠初・中期の EPDS 得点と SSQ 得点、産後 1 ヶ月の EPDS 得点と SSQ 得点、EPDS の得点推移で分けた 4 群間の SSQ 得点、妊娠初・中期と産後 1 ヶ月時点の EPDS 得点の増減と SSQ 得点の増減について解析した。

・ 遺伝子関連解析

遺伝子関連解析においては、2004 年 8 月から 2007 年 10 月にかけて A 市内の 2 つの病院 (産婦人科) に通院する妊産婦 195 名を対象とした。本研究では、うつ病の発症脆弱性に関する候補遺伝子である 5-HT 受容体 (5-HTR2A、5-HTR3A、5-HTR3B)、神経成長因子である BDNF およびモノアミン代謝酵素である COMT の遺伝子多型と産後うつ病との関連解析を行った。5-HTR3A および 5-HTR3B については、Hap Map データベースおよび NCBI データベースより全エクソンおよびプロモーター領域を網羅する SNP に関して連鎖不平衡 (LD) 解析を行った。Haploview version 3.32 を用いて Tagger プログラム「D' > 0.8 および $r^2 > 0.8$ (連鎖不平衡の

強さを示す指標)」の基準にしたがって haplotype tagging SNPs (ht SNPs) を選出し、その中から PCR-RFLP 法が可能なものを選択した。その結果、5-*HTR3A* については rs1176713、5-*HTR3* については rs3782025 と rs10502180 が選出された。

加えて、これまでにうつ病との関連研究が報告されている 5-*HTR2A* の T102C 多型、5-*HTR3A* の C178T 多型、*BDNF* の Val66Met 多型、および *COMT* の Val(108/158)Met 多型も合わせ、7 種類の遺伝子多型について解析を行った。

また、EPDS の点数により対象を 4 群に分類し、遺伝子型と人格傾向がいかなる相互作用によって産後うつ病発症に寄与するかを明らかにするために、TCI で分類される気質次元の一つである「損害回避 : harm avoidance (HA)」の点数と候補遺伝子多型との関連についても検討を行った。

C. 研究結果

1) マタニティ・ブルーズの頻度

出産日に近いほど、カットオフポイントを超えている率が高く、すなわち、情動の混乱を示す人が多かった。産後 1 日目では 423 人中 64 人 (15.1%)、2 日目は 421 人中 51 人 (12.1%)、3 日目は 420 人中 42 人 (10.0%)、4 日目は 423 人中 42 人 (10.4%)、そして、5 日目は 424 人中 39

人 (9.2%) という結果であった。また、産後 5 日間の内でいずれか 1 日でも 8 点以上だった女性は 5 日間とも完全に回答した 390 人中 107 人 (27.5%) であった。

2) 妊産婦のうつ病

妊娠初期・中期から産後 1 カ月後までの 4 回行った EPDS の結果、うつ状態を呈していた女性は、妊娠初期・中期では 483 人中 68 人 (14.1%)、妊娠後期では 415 人中 52 人 (12.5%)、産後 5 日目では 430 人中 67 人 (15.6%)、産後 1 ヶ月後では 439 人中 66 人 (15.0%) であった。いずれかの時期にうつ状態を呈している人は、産後 5 日目のみ一過性でうつ状態を呈する女性を含めなくても、実に 27.2% の女性がうつ的な気分を経験していることが示された。

うつ状態の経過の推移は個人によってバラツキが見られたため、産後 5 日目を省いた 3 期、すなわち妊娠初期・中期、妊娠後期および、産後 1 ヶ月後のみの結果をもとに、4 つのグループに分類した。いずれの時期もうつ状態を呈さなかった女性 “Non-depressive 群” は、386 人中 283 人 (73.6%) で、妊娠期のいずれかの時期にのみうつ状態を呈した女性 “妊娠期一過性 depressive 群” は 45 名 (11.7%)、妊娠期のいずれかもしくは、妊娠期に一貫してうつ状態を呈し、且つ産後 1 ヶ月後もうつ状態が確認できた女性

“Continuous depressive 群”は 24 人 (6.2%)であった。そして、産後 1 ヶ月後にのみうつ状態を呈した女性 “産後 depressive 群”は、34 人 (8.8%)であった。

3) HA との関連

妊娠初・中期に実施した HA の平均得点 (SD)は 11.1(4.6) (N=482)、産後 1 ヶ月の HA 平均得点は、10.4(3.3) (N=41)であった。EPDS 得点に基づく 4 群の HA 平均得点を比較したところ、グループ間差が統計的に有意であった ($F(3, 375)=16.12$, $p<.001$)。多重比較の結果 Continuous depressive 群と Non-depressive 群および産後 depressive 群との間と、妊娠一過性 depressive 群と Non-depressive 群との間に有意な差が見られた。また、同時期に実施をした EPDS と HA と相関は高かった (妊娠初期・中期 $r=0.36$ $p<.001$ 、産後 1 ヶ月 $r=0.32$ $p<.05$)。これらの結果から、HA はうつ病を発症する人に限って発症前から高く、予測因子になるというよりも、うつ的な気分の影響で HA が高くなっている可能性があるため、それを確認するために、2 期 (妊娠初・中期と産後 1 ヶ月の時点)の EPDS 得点の差分と HA 得点の差分の相関を検討したところ、高い正の相関が見られた ($r=0.43$ $p<.01$)。以上のことから、HA のうつ状態に対する状況依存性が示唆された。

4) SSQ-6 との関連

欠損データを除外した 382 人の妊娠初・中期の SSQ(N) 平均得点は 3.9(SD=1.7) 点、SSQ(S) 平均得点は 5.04(SD=1.0) 点であった。産後 1 ヶ月の SSQ (36 人) の平均得点は SSQ(N) が 4.2(SD=2.1) 点、SSQ(S) が 5.2(SD=0.7) 点であった。

妊娠初・中期の EPDS と SSQ の相関をみると、SSQ(N) は $r=-0.148$ 、SSQ(S) は $r=-0.176$ であり、相関はみられなかった。一方で産後 1 ヶ月の EPDS と SSQ の相関をみると、SSQ(N) は $r=-0.156$ 、SSQ(S) は $r=-0.474$ であり、満足度のみ相関がみられた。

前述の EPDS 得点推移で分けた 4 群間の妊娠初・中期の SSQ の平均得点の差を比較したところ、4 群間に有意な差はみられなかった。

以上のことから SSQ の結果はうつ病発症の予測因子とならなかった。そこで妊娠初・中期と産後 1 ヶ月時点の EPDS 得点の増減と SSQ 得点の増減について相関を調べたところ、SSQ(N) は $r=-0.336$ 、SSQ(S) は $r=-0.345$ であり、負の相関がみられた ($p<0.05$)。つまり期待されるソーシャルサポート源の人数、もしくはそれに対する満足度が増加している人はうつ症状が減少し、ソーシャルサポート源の人数、もしくはそれに対する満足度が減少している人は、うつ症状が増加してお

り、2 つの変数の間には共変動の傾向がみられた。

5) 遺伝子との関連

① 遺伝子関連解析

遺伝子関連解析の結果については、いずれの SNP においても妊娠期一過性 depressive 群、Continuous depressive 群、産後 depressive 群との有意な関連は認められなかった。

ハーディ・ワインベルグ平衡 (HWE) からの逸脱が C178T 多型について認められた。したがって、コクラン - アーミテージ傾向検定を用いて C178T 多型の解析を行ったところ、HWE からの逸脱は認められなかった。

② HA と遺伝子型の関連解析

HA の点数と遺伝子型の関連解析の結果については、いずれの SNP においても HA の点数と遺伝子型との間に有意な関連は認められなかった。

D. 考察と結論

以上の結果から、産後 5 日間に 9-15% の産婦がマタニティ・ブルーズを経験していた。

EPDS の縦断的な調査結果から、妊娠期から産後に渡って、いずれかの時期にうつ状態を呈している人は、産後 5 日目のみ一過性でうつ状態を呈する女性を含めなくても、実に 27.2% の女性がうつ的な

気分を経験していることが示された。妊娠期にうつ病を経験している妊産婦も多く、妊娠期は精神的に安定しているという見解は、今回得られたデータからは否定される。こうしたことから、妊産婦のメンタルヘルスを検討する際は、妊娠期から産後に至る長期的にフォローする必要がある。加えて、妊産婦うつ病の中でも、経過推移によってサブタイプがあり、その病態にも違いがある可能性がある。従って、それらのサブタイプを区別して検討することが必要と考えられる。

人格傾向との関連研究においては、うつ状態と損害回避傾向とに有意な相関が見られた。また、EPDS の経過推移で分けた 4 群間の比較では、Continuous depressive 群が他の群に比べ有意に損害回避傾向が高く、また、妊娠一過性 depressive 群は Non-depressive 群に比べ高かった。また、うつ症状の変動と HA の変動とを比較検討したところ、高い正の相関が確認できた。こうした結果から、病前性格説で言われているようなうつ病に固有の人格特徴があるというよりも、むしろ人格の状況依存性が示唆された。すなわち、人格評価が状況依存的であり、うつ症状による人格評価への影響や、うつ病を経たことによる人格そのものの変化がありうることを示唆された。よって、今回の結果からは HA はうつ病の発症に

対して、予測因子となり得ないと言える。

ソーシャルサポートとの関連については、妊娠初・中期の EPDS 得点と SSQ の間に相関がみられず、産後 1 ヶ月時点での EPDS 得点とソーシャルサポート満足度とのみ負の相関がみられた。このことから、期待できるソーシャルサポートの大きさの認知は EPDS 得点とは関連がなく、実際にサポートを必要とする状況を経た後のソーシャルサポートに対する満足度の認知がうつ症状に影響を与えていると考えられる。

妊娠中の生活では、どちらかといえば社会的なサポートが期待され、実際に社会生活の中でそれを受け取る経験が増すのに比べて、出産日前後はおもに身の回りの世話のような個人的なサポートが必要になり、家庭内・家族内でサポートを受ける経験が増す。それに影響されて、たとえば家族内で適切なサポートを受ける経験をしてサポートに対する満足度が上昇したとしても、認知されるサポート人数が下がる可能性があるかもしれない。つまり、必ずしも SSQ (N) 得点の減少が期待できるソーシャルサポートの縮小を意味していないといえる。

また EPDS の得点推移で分けた 4 群間の妊娠初・中期の SSQ 得点の比較からは、有意な差はみられなかった。今回の結果からはソーシャルサポートの状況はうつ

病発症の予測因子として機能していないといえる。

そして、妊娠初・中期と産後 1 ヶ月時点の EPDS 得点の増減と SSQ 得点の増減については相関がみられたことから、うつ症状の増減により周囲からのサポート認知の変化が惹起されている可能性がある。また、出産・育児という女性にとって大きなライフイベントを経て、実際に受けたサポートの有無が、うつ症状の増減に影響を及ぼした可能性もある。

遺伝子関連解析については、候補遺伝子 (*5-HTR2A*, *5-HTR3A*, *5-HTR3B*, *BDNF*, *COMT*) における 7 種類の遺伝子多型と EPDS により分類された妊娠期一過性 depressive 群、Continuous depressive 群および産後 depressive 群との関連解析を行った結果、いずれにおいても有意な関連は認められなかった。また、HA の点数と遺伝子型との関連解析においても、7 種類の遺伝子多型と HA の点数との間には有意な関連は認められなかった。

今回、*5-HTR3A* および *5-HTR3B* については PCR-RFLP 法にて解析可能な SNP のみを選出している。したがって、選出された他の ht SNPs についてダイレクトシーケンス法などの方法を用いてタイピングを行うことも考慮しなければならない。また、*5-HTR2A*, *BDNF*, *COMT* については、今回解析対象とした多型に加え、各遺伝

子の ht SNPs についてもタイピングを行う必要がある。加えて、うつ病との関連が報告されているその他の遺伝子多型との関連解析についても検討する必要があると思われる。

今後は、さらにサンプル数を増やし、引き続きうつ病の発症脆弱性に関する候補遺伝子との関連解析を行っていく予定である。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Sato K, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: Influence of the tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyl-transferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran. *Hum Psychopharmacol* 23: 121-8, 2008

Miura H, Ozaki N, Sawada M, Isobe K, Ohta T, Nagatsu T: A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress* 11: 198-209, 2008

Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi

I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T: Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry* 13: 429-41, 2008

Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N: The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol* 23: 399-407, 2008

Iwamoto K, Kawamura Y, Takahashi M, Uchiyama Y, Ebe K, Yoshida K, Iidaka T, Noda Y, Ozaki N: Plasma amitriptyline level after acute administration, and driving performance in healthy volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 610-6, 2008

2. 学会発表

Ozaki N: Endophenotype Approach of Mental Disorders: Bridging between Genotype and Phenotype, 2008 International Conference on Pharmacogenomics Symposium 10: New Paradigm of Pharmacogenomics: to be alone or together, 2008

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし。
2. 実用新案登録 該当なし。
3. その他 該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

平成 20 年度 分担研究報告書

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

「部分寛解うつ病患者の不眠に対する、短期睡眠行動療法
－ 評価者盲検無作為割り付け対照試験 － 無作為化比較試験の計画/実施による
問題点の抽出と解決方法の検討」

分担研究者 渡辺範雄 名古屋市立大学大学院医学研究科 助教

研究要旨：平成 19 年度に、原発性不眠に対して有効性が証明されている認知行動療法(CBT)を基礎にして、部分寛解のうつ病で薬物療法を行っても不眠が残存する患者に対する精神療法(短期睡眠行動療法)を開発した。次に研究プロトコルを作成し、名古屋市立大学医学部精神科と高知大学医学部神経精神科の二施設で同一のプロトコルが研究倫理委員会に受理され、両施設で治療者、独立評価者、臨床研究コーディネーターなどの、人的資源のリクルートとワークショップやマニュアルによる教育を行った。平成 20 年度は二施設で 36 人(治療群・対照群で各 18 人)の患者登録を目標に、研究を進行中で既に 35 人のエントリーが終了している。この研究では二施設共同であり、また精神科医・看護師など多職種が治療に関与する精神療法の研究であるため、質の統一を図るべくワークショップやスーパービジョンを定期的に行っている。また各施設ともコーディネーターをおいて研究を円滑にするべく工夫をし、両施設での患者登録の戦略を協力して案出するなど、今後の精神科臨床研究に有用なノウハウを蓄積している。

研究協力者	所属及び職名
古川 壽亮	名古屋市立大学大学院 医学研究科・教授
中野 有美	同・助教
勝又 隆太	同・レジデント
白石 直	同・レジデント
森川 真子	同・レジデント
真弓 純	同・レジデント
佐々木 恵	同・医療心理士
村田 佳江	同・言語療法士

香月 富士日	名古屋市立大学看護学 部看護学科・准教授
下寺 信次	高知大学神経精神科学 教室・准教授
諸隈 一平	同・助教
藤戸 良輔	同・大学院生

A. 研究目的 本研究では、まず十分な治療を行っても部分寛解にとどまるうつ病