

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19-21年度 総合・分担 研究報告書

研究代表者 山田光彦

平成22（2010）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」 | --- | 1 |
|---------------------------------|-----|---|

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」 | --- | 10 |
|----------------------|-----|----|

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」 | --- | 17 |
|---|-----|----|

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」 | ----- | 20 |
|--|-------|----|

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

| | | |
|------------------------|-----|----|
| 5. 「国際共同治験実施基盤についての検討」 | --- | 31 |
|------------------------|-----|----|

九州大学大学院医学研究院 川寄 弘詔

| | | |
|---------------------|-------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 37 |
|---------------------|-------|----|

| | | |
|------------------------|-------|----|
| IV. 研究成果の刊行物・別刷・その他の資料 | ----- | 45 |
|------------------------|-------|----|

「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」

研究代表者 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た。具体的には、以下のアプローチを行った。(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、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。(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」をモデル研究として実施し、コホート研究実施に際しての課題と問題点を整理した。2009年10月末までに550名の妊婦を登録した。妊娠中から産後までうつ状態が持続している者(7%)、妊娠期にうつ状態が見られたがその後症状が軽減する者(11%)、産後のみうつ状態を呈する者(10%)、全くうつ状態を呈することのない者(72%)がみられた。マタニティ・ブルーズを呈したものが産後うつ状態となるRRは4.36であった。(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、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、特にプラセボ対照試験に注目し検討した。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、福岡を中心とする国際共同治験ネットワークの可能性を中心に、中国、韓国の専門家らとともに検討した。

研究分担者 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研究科・教授 |
| 川寄 弘詔 | 九州大学大学院医学研究院・准教授 |

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

(1) 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、臨床研究に携わる者、他の医学研究領域のエキスパートや生物統計家らと検討を実施した。特に、うつ病のグルタミン酸仮説に焦点を当て、精神科領域における新規治療法開発手法の検討を行った。

(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」をモデルとして実施し、実施上の課題を明らかにした。

(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」をモデルとして実施し、無作為化比較研究上の課題を明らかにした。

(4) 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、特にプラセボ対照試験に注目し検討した。

C. 研究結果と考察

(1) 精神科領域における臨床研究推進するための問題点を整理し、実施体制確立のための提案を具体的に行うことができた。その結果、臨床研究として実現可能性が高いグルタミン酸調節薬である riluzole の抗うつ効果についての臨床研究計画の研究デザインを立案する上で、科学的正当性を持って計画するための参照すべき必須の基盤的データを得ることができた。

(2) 2009年10月末までに550名の妊婦を登録した。妊娠中から産後までうつ状態が持続している者(7%)、妊娠期にうつ状態が見られたがその後症状が軽減する者(11%)、産後のみうつ状態を呈する者(10%)、全くうつ状態を呈することのない者(72%)がみられた。マタニティ・ブルーズを呈したものが産後うつ状態となるRRは4.36であった。

(3) 研究計画書に定めたとおりに、多施設共同による無作為化比較試験を終了した。その結果、不眠に対する短期睡眠行動療法は不眠ばかりでなくうつも著明に改善させる(NNT=2)ことが明らかになった。

(4) 精神科領域におけるプラセボ対照試験を円滑に実施するための課題が明らかとなった。また、台湾、中国、韓国の研究者らと意見交換し、国際共同試験をアジア地域にて推進するために必要な研究基盤についての検討を終了した。

D. 結論

モデル研究を実際に計画し実施する過程を通して、精神科領域における臨床研究推進するための問題点を整理し、研究者ネットワークを形成するとともに、臨床研究推進のための具体的提案を行うことができた。

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

三好出, 山田光彦: 精神疾患領域における国際共同治験～実施施設の観点を交えて, PHARMSTAGE, 2008年1月号

山田光彦: 海外における自殺対策の取り組みとエビデンス. 学術の動向 3: 20-25, 2008.

山田光彦: 自殺の現状とその対策における精神科医療の役割. 日本社会精神医学会雑誌 16 (1): 73-78, 2007.

Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK: Genome-Wide Association for Methamphetamine Dependence, Convergent

- Results From 2 Samples. Arch Gen Psychiatry 65(3): 345-355, (4):226-230, 2007
- Yoshida K, Higuchi H, Ozaki N: Successful treatment of severe antidepressant-induced nausea with a combination of milnacipran and olanzapine. Pharmacopsychiatry 40 (2):84-5, 2007
- Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T: Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. Neurosci Lett 414 (3):209-12, 2007
- Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H: Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multilocus interactions. J Biosci Bioeng 103 (4):303-10, 2007
- Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T, Furukawa TA: The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. Psychiatry Res 153 (1):61-7, 2007
- 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: Prgl1 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 poly- morphism and catechol-O-methyl-trans- feraser 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
- N. Ishikawa, H. Ohoka, B. Aleksic, S. Murase, A. Kanai, N. Ozaki: Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women (in preparation) , 2010.
- K. Nomura, K. Ohtake, S. Arai, S. Honjo, S. Murase, T. Yoshikawa, N. Ozaki: Factors associated with maternal fetal attachment, in relation to the internal working model and relationship with parents as recollected (on submission) , 2010.
- Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML. Brief Behavioral Therapy for Insomnia (bBTi) for Outpatients with Refractory Depression with Comorbid Insomnia: Assessor-Blinded, Randomized Controlled Effectiveness Trial (on submission) , 2010.
- Chen J, Furukawa TA, Nakano Y, Ietsugu T, Ogawa S, Funayama T, Watanabe N, Noda Y & Rapee RM: Video feedback with peer ratings in naturalistic anxiety-provoking situations for social anxiety disorder: preliminary report. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. (in press) , 2010.
- Azuma H, Segawa K, Nakaaki S, Murata Y, Kawakami K, Tohyama J, Iidaka T, Shinagawa Y, Nakano Y, Yamada A, Watanabe N, Hongo J, Akechi T & Furukawa TA: Neural correlates of memory in depression measured by brain perfusion SPECT at rest. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. (in press) , 2010.
- Omori I, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA: Efficacy, tolerability and side effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. (in press) , 2010.

Yamada M, Takahashi K, Ukai W, Hashimoto E, Saito T. and Yamada M: Neuroserpin is expressed in early stage of neurogenesis in adult rat hippocampus. *NeuroReport* 21(2): 138-142, 2010.

Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. *Neuropharmacology* 58(2): 452-456, 2010.

Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA (2010) Safety reporting and adverse event profile of mirtazapine described in randomised controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute phase treatment for depression: Systematic review. *CNS Drugs*, 24, 35-53.

米本直裕, 山田光彦: 老年精神委託研究の進め方と発表の仕方- 研究デザインの妥当性. *老年精神医学雑誌* 20(11): 1297-1304, 2009.

Okahisa Y, Ujike H, Kotaka T, Morita Y, Kodama M, Inada T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence. *Psychiatry Clin Neurosci* 63(3): 417-422, 2009.

Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(6): 1046-1049, 2009.

Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T,

Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 903-905, 2009.

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 895-898, 2009.

Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Anitha A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Mori N: An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. *Neurosci Lett* 455(2): 120-123, 2009.

Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: Genetic variants of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(4): 625-629, 2009.

Kanahara N, Miyatake R, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M, Hashimoto K: Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B(2): 233-238, 2009.

Barbui C, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N,

Nakagawa A, Omori IM, Geddes JR (2009) Making the best use of available evidence: the case of new generation antidepressants: a response to: are all antidepressants equal? *Evid Based Ment Health*. Nov 2009;12(4):101-104.

Tatsumi H, Nakaaki S, Torii K, Shinagawa Y, Watanabe N, Murata Y, Sato J, Mimura M & Furukawa TA (2009) Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63, 374-384.

Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA (2009) Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006529.

Furukawa TA, Chen J, Watanabe N, Nakano Y, Ietsugu T, Ogawa S, Funayama T & Noda Y (2009) Videotaped experiments to drop safety behaviors and self-focused attention for patients with social anxiety disorder: Do they change subjective and objective evaluations of anxiety and performance? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 40, 202-210.

Watanabe N, Churchill R & Furukawa TA (2009) Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005335.

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

渡辺範雄. (2009). 気分障害と不安障害は本当に違う概念なのか?. *こころのりんしょ*

う a. la. carte, 28(4), 614-617.

渡辺範雄. (2009). 日常の臨床を少しでも確かなものにするために. *分子精神医学*, 9(1), 72-74.

渡辺範雄, 大森一郎, 古川壽亮. (2009). Mirtazapineに関する臨床エビデンス: 系統的レビュー. *臨床精神薬理*, 12(8), 1755-1765.

渡辺範雄, 大森一郎, 古川壽亮. (2009). 新規抗うつ薬の有効性と忍容性. *日本医事新報*, 4460, 74-75.

Gotoh L, Mitsuyasu H, Kobayashi Y, Oribe N, Takata A, Ninomiya H, Stanton VP Jr, Springett GM, Kawasaki H, Kanba S: Association analysis of adenosine A1 receptor gene (ADORA1) polymorphisms with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet*. 2009 Dec;19(6):328-35.

光安博志、後藤玲央、川寄弘詔: うつ病のチーム医療. *臨床栄養*. 115(7) 783-789, 2009

光安博志、川寄弘詔、神庭重信: うつ病の初診時に注意すべきこと. *精神科*. 14 (4) 285-291, 2009

川寄弘詔: ストレスと精神疾患における遺伝子発現. *ストレス科学*. 24 (1). 44-53, 2009.

川寄弘詔、光安博志、後藤玲央、神庭重信: 脳卒中後のせん妄の診断と治療. *脳と循環*. 14 (2) .66-74, 2009

川寄弘詔: DSM-Vに向けての取り組み. *Psychiatry Today*. 23 .6-8, 2009

川寄弘詔: 精神障害の診断と分類における公衆衛生的側面: DSM-Vに関する討議事項. *Psychiatry Today*. 23 .9-11, 2009

川寄弘詔: パーソナリティ障害に関する縦断的共同研究(CLPS): DSM-Vに対する示唆的意義. *Psychiatry Today*. 23 .12-13, 2009

川寄弘詔：第162回アメリカ精神医学会 (APA) に参加して. *Psychiatry Today*. 23. 18, 2009

川寄弘詔：「第4回日本統合失調症学会 (同時開催第1回アジア統合失調症ワークショップ)」印象記. *精神医学*. 第51巻, 第7号別冊, 2009

2. 学会発表

M. Yamada, M. Inagaki, A Yonemoto, Y Ouchi, K Watanabe, K Takahashi:
Japanese Multimodal Intervention Trials for Suicide Prevention, J-MISP. XXIV World Congress International Association for Suicide Prevention, Killarney, Ireland, 2007. 8. 28-9. 1.

尾崎紀夫：精神障害に関与する遺伝因と環境因をどの様に患者・家族に伝えるべきか：精神科臨床における遺伝カウンセリング. 第103回精神神経学会教育講演, 2007

尾崎紀夫：現在の精神医学診断体系におけるうつ病の位置づけ：今一度、うつ病とは何かを考える. 第14回日本産業精神保健学会：特別講演, 2007

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

Inagaki M, Takahashi K, Saitoh A, Yamada M, Iwai T, Nakatani A, Murasawa H, Yoshida M, Yamaguchi K, Yamada M: A Glutamate Release Inhibitor Rapidly Attenuates Hyperemotional Responses in OBX Rats. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会，京都，2009. 11. 13-15.

山田光彦，稲垣正俊，山田美佐，斎藤顕宜，高橋弘，岩井孝志，谷岡利裕，中野泰子，戸部徹，本田一男，岡淳一郎：新規うつ病治療法開発に向けた薬理学研究の現状と課題。生体機能と創薬シンポジウム2009，東京，2009. 8. 26-27.

Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/ International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between the regulator of G-protein signaling 9 gene and patients with methamphetamine use disorder and schizophrenia. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N:

Association between 5HT1b receptor gene and methamphetamine dependence. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between the regulator of G-protein signaling 9 gene and patients with methamphetamine dependence and schizophrenia. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association study between orphan nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) and Japanese methamphetamine dependence. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: No association between GRM3

and Japanese methamphetamine induced psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Association study of NOS3 and methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺ハイリスク者を対象とする臨床試験-臨床試験登録データベースからの検討. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺ハイリスク者を対象とした介入研究のためのNIMHガイドラインの翻訳と日本における適用可能性の検討. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

小高真美, Vita Postuvan, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺に対する態度を測定する既存尺度の信頼性・妥当性・実地可能性の検討. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

小高真美, 稲垣正俊, 山田光彦, Vita Postuvan, Ellinor Salander Renberg: 自殺に対する態度尺度 Attitude Towards Suicide (ATTS) 日本語版の開発. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

Gotoh L, Mitsuyasu H, Takata A, Kobayashi Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kawasaki H, Kanba S: Association Analysis of Adenosine A1 receptor (ADORA1) and Dopamine D1 receptor (DRD1) genes with schizophrenia in the Japanese population.

American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009. 10. 22, Hawaii, USA

Kawasaki H, Gotoh L, Mitsuyasu H, Takata A, Kobayashi Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kanba S: Association Analysis of Adenosine A1 receptor (ADORA1) and Dopamine D1 receptor (DRD1) genes with bipolar disorder in the Japanese population. American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009. 10. 22, Hawaii, USA

Oribe N, Mitsuyasu H, Gotoh L, Kawasaki H, Kanba S: Association study of serotonin transporter polymorphism with bipolar disorder, schizophrenia and TCI scale in the Japanese. American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009. 10. 22, Hawaii, USA

川寄 弘詔, 小林 祐樹, 光安 博志, 神庭重信: 精神疾患とRapGEF遺伝子ファミリー. 行動遺伝学研究会. 国立遺伝学研究所, 2009年3月12日. 静岡県三島市.

川寄 弘詔, 「双極性障害について」、うつ病診療教育委員会、日本うつ病学会、品川プリンスホテル、東京、2009年7月31日

川寄 弘詔, 「双極性障害の診断と治療」、日本うつ病学会、品川プリンスホテル、東京、2009年7月31日

川寄 弘詔, 「ミルタザピンの臨床治験について」、心身医療研究会、福岡都ホテル、福岡市、2009年11月12日

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 19-21 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」

研究分担者 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：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。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。うつ病のグルタミン酸仮説を例に、精神科領域における新規治療法開発手法の検討を行った。その結果、臨床研究として実現可能性が高いグルタミン酸調節薬である riluzole の抗うつ効果についての臨床研究計画の研究デザインを立案する上で、科学的正当性を持って計画するための参照すべき必須の基盤的データを得ることができた。本研究は、「精神医学領域における研究推進のロードマップ」において、「臨床仮説から新規治療法を開発」の「臨床症状の動物モデル・臨床仮説の作成」について検討したものであると位置づけられる。また、平成 21 年 4 月に実施された「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 | 高橋 弘 | 精神保健研究所老人精神保健部・室長 国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部・研究員 |
| 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・大学院生 |
| 加藤 忠史 | 理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム・チームリーダー | 中林 哲夫 | 国立精神・神経センター病院治験管理室・室長 |
| 斎藤 顕宜 | 国立精神・神経センター | 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武蔵病院治験管理室・ |

| | |
|-------|---------------------------------------|
| | 室長 |
| 山田 美佐 | 国立精神・神経センター 精神保健研究所老人精 神保健部・研究員 |
| 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。

加えて、平成 21 年度は精神科領域における基盤的研究と臨床研究のあり方について検討を加えた。本研究は、「精神医学領域における研究推進のロードマップ」において、「臨床仮説から新規治療法を開発」の「臨床症状の動物モデル・臨床仮説の作成」について検討したものであると位置づけられる。具体的には、うつ

病のグルタミン酸仮説を例に精神科領域における新規治療法開発の検討を行った。

C. 研究結果と考察

英国 NICE は、「科学的根拠と費用対効果に注目した分析結果」を国レベルで示している。一方、米国 USPSTF は治療効果を中心にエビデンスの分析を実施している。しかし、今後必要なエビデンスや新規作業仮説を分析するための組織的な取り組みは我が国にない。そこで、コクラン共同計画、英国 NICE、米国 USPSTF、ACP Journal Club、Evidence-Based Mental Health、James Lind Alliance、BMJ Clinical Evidence について情報収集を行った。

1. Population Health Need

現時点で入手可能な最高の Population Health Needs 資料は、WHO Global Burden of Disease であり、その最新版の 2002 Estimates は WHO ホームページより入手できる (<http://www.who.int/healthinfo/bodestimates/en/index.html>)。その中に国別の見積もりが掲載されている。Population Health Needs に応じた研究実施体制の視点で考えると、以下の疑問が湧く。

- 1) 精神神経疾患はがんの 1.3 倍、循環器疾患の 1.4 倍の研究費を得ているのか。あるいは、精神神経疾患は糖尿病の 10 倍の研究費を得ているのか。
- 2) 精神神経疾患の中で、単極性うつ病は統合失調症の 4 倍、痴呆は 4 倍近い国民の健康損失の原因になっている。それに相当する研究費配分になっているのか。

今後は、我が国においてもこのような基礎的な統計について、WMH2000 や国民生活基礎調査のデータに基づき、データを常に更新してゆく必要があると思われる。

2. Research Funding Needs

しかし、上記のみでは研究すべき領域

はおおよそ見当がついても、実際に研究すべきテーマまでは抽出できない。今後は、英国 James Lind Alliance や BMJ Clinical Evidence の手法を参考に、日常臨床に立脚した研究疑問を集積し分析するタスクフォースを実施することが不可欠であると考えられた。

以上、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。

一方、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。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。

2. うつ病研究のニーズ

うつ病の病態及び治療メカニズムの生物学的研究は、「モノアミン仮説」をはじめ、さまざまな仮説に基づき進められてきたが、未だ解明されていない。また、うつ病治療は抗うつ薬による薬物療法を中心として行われているが、既存の抗うつ薬の臨床効果発現までに数週間を要すること、さらに抗うつ効果発現に先駆けて副作用が出現することが知られており、理想的な治療薬とは言い難い。そこで、「モノアミン仮説」に基づいた既存の薬剤とは異なる、新しい作用機序の抗うつ薬の開発が望まれている。

近年、米国でうつ病の治療に「モノアミン」とは異なり、「グルタミン酸神経系」に作用する薬物が注目され、臨床研究が進められている。具体的には、NMDA 受容体阻害剤である ketamine、memantine、及び AZD6765、選択的 NR2B 型 NMDA 受容体阻害剤 MK-0657、AMPA 受容体調節薬 Org 24448、及びシナプス間隙のグルタミン酸遊離阻害作用を有する riluzole などについて行われている。これらの薬物の中には、臨床研究期間が終

了し、うつ病患者に有効であることを示唆する報告がある。例えば、riluzole や ketamine が難治性うつ病患者に有効 (Sanacora et al., 2004; Zarate et al., 2004, 2006)、riluzole と抗うつ薬の併用により抗うつ効果が増強 (Sanacora et al., 2007) 等の報告がなされている。しかし、エビデンスレベルが、十分にあるとは言えないのが現状である。そこで、さらにうつ病患者を対象に、グルタミン酸関連薬剤の効果を検討した臨床研究が必要である。Ketamine は、日本で麻薬指定されており、精神障害を引き起こすなど抗うつ効果を検討するには適していない。一方、riluzole は、日本でも筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の治療薬として用いられていることから、日本人での安全性が確保されている。これらの知見より、グルタミン酸関連薬剤の抗うつ効果についての研究には、riluzole が妥当であると考えられる。次に、riluzole の抗うつ効果を検討する臨床研究の研究デザインに関する検討を試みた。その中で特に問題となったものに、riluzole について、うつ病を含めた精神疾患モデル動物での基礎研究がほとんどされていないことであった。

また、平成 21 年 4 月に実施された「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。

D. 結論

近年、主に米国で実施されている治療抵抗性うつ病患者を対象とした臨床研究により、グルタミン酸作働性神経系の調節薬に、抗うつ効果を有するというエビデンスが徐々に構築されつつある。本研究は、日本の臨床研究で実現可能性が高いグルタミン酸調節薬である riluzole の抗うつ効果についての臨床研究計画の研究デザインをする上で、科学的正当性

を持って計画するための参照すべき必須の前臨床データを得ることができた。これらの成果は、エビデンスを基にした精神科医療の一助となると考えられる。

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

山田光彦:自殺の現状とその対策における精神科医療の役割. 日本社会精神医学会雑誌 16 (1) : 73-78, 2007.

Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, et al.: Genome-Wide Association for Methamphetamine Dependence, Convergent Results From 2 Samples. Arch Gen Psychiatry 65(3): 345-355, (4):226-230, 2007

三好出, 山田光彦:精神疾患領域における国際共同治験～実施施設の観点を交えて, PHARMSTAGE, 2008年1月号

山田光彦:海外における自殺対策の取り組みとエビデンス. 学術の動向 3: 20-25, 2008.

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/336/764>

8, 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

Yamada M, Takahashi K, Ukai W, Hashimoto E, Saito T. and Yamada M: Neuroserpin is expressed in early stage of neurogenesis in adult rat hippocampus. NeuroReport 21(2): 138-142, 2010.

Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, et al.: Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. Neuropharmacology 58(2): 452-456, 2010.

米本直裕, 山田光彦: 老年精神委託研究の進め方と発表の仕方- 研究デザインの妥当性. 老年精神医学雑誌 20(11): 1297-1304, 2009.

Okahisa Y, Ujike H, Kotaka T, Morita Y, Kodama M, Inada T, Yamada M, et al.: Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence. Psychiatry Clin Neurosci 63(3): 417-422, 2009.

Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33(6): 1046-1049, 2009.

Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, et al.: Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 903-905, 2009.

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, et al.: A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 895-898, 2009.

Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Anitha A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Mori N: An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. *Neurosci Lett* 455(2): 120-123, 2009.

Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, et al.: Genetic variants of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(4): 625-629, 2009.

Kanahara N, Miyatake R, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, et al.: Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B(2): 233-238, 2009.

2. 学会発表

M. Yamada, M. Inagaki, A Yonemoto, Y Ouchi,

K Watanabe, K Takahashi:
Japanese Multimodal Intervention Trials for Suicide Prevention, J-MISP. XXIV World Congress International Association for Suicide Prevention, Killarney, Ireland, 2007. 8. 28-9. 1.

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.

Inagaki M, Takahashi K, Saitoh A, Yamada M, Iwai T, Nakatani A, Murasawa H, Yoshida M, Yamaguchi K, Yamada M: A Glutamate Release Inhibitor Rapidly Attenuates

Hyperemotional Responses in OBX Rats. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2009. 11. 13-15.

山田光彦, 稲垣正俊, 山田美佐, 斎藤顕宜, 高橋弘, 岩井孝志, 谷岡利裕, 中野泰子, 戸部徹, 本田一男, 岡淳一郎: 新規うつ病治療法開発に向けた薬理学研究の現状と課題. 生体機能と創薬シンポジウム 2009, 東京, 2009. 8. 26-27.

Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, et al.: Association analysis of the adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/ International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, et al.: Association between the regulator of G-protein signaling 9 gene and patients with methamphetamine use disorder and schizophrenia. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N: Association between 5HT1b receptor gene and methamphetamine dependence. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, et al.: Association between the regulator of G-protein signaling 9 gene and patients with methamphetamine dependence and

schizophrenia. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, et al.: Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association study between orphan nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) and Japanese methamphetamine dependence. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: No association between GRM3 and Japanese methamphetamine induced psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, et al.: Association study of NOS3 and methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. The Second Annual International Drug Abuse Research

Society/International Society for
Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul,
South Korea, 2009. 8. 17-21.

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山
田光彦:自殺ハイリスク者を対象とする臨床
試験-臨床試験登録データベースからの検討.
第33回日本自殺予防学会総会, 大阪,
2009. 4. 17-18.

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山
田光彦:自殺ハイリスク者を対象とした介入
研究のためのNIMHガイドラインの翻訳と日
本における適用可能性の検討. 第33回日本
自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

小高真美, Vita Postuvan, 稲垣正俊, 山田
光彦:自殺に対する態度を測定する既存尺度
の信頼性・妥当性・実地可能性の検討. 第
33回日本自殺予防学会総会, 大阪,
2009. 4. 17-18.

小高真美, 稲垣正俊, 山田光彦, Vita
Postuvan, Ellinor Salander Renberg:自殺
に対する態度尺度Attitude Towards Suicide
(ATTS)日本語版の開発. 第33回日本自殺予
防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

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

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 19-21 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」

研究分担者 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後、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。EPDS による抑うつ状態の経過分類に基づく 4 群の全体に占める割合は、Non-depressive 群 73.6%、妊娠期一過性 depressive 群 11.7%、Continuous depressive 群 6.2%、産後 depressive 群 8.8%であった。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(HA)傾向が状態依存的変化について検討した。その結果、EPDS と HA との間には有意な相関がみられた。また持続的に抑うつ状態にある妊産婦と、産後抑うつが高くなる妊産婦とでは、質問紙得点の経過パターンが異なることが明らかになった。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 (HTR2A、HTR3A、HTR3B、BDNF、COMT) と妊娠期一過性 depressive 群、産後うつ病、Continuous depressive 群、産後 depressive 群および HA との関連を検討した。その結果、rs10502180HTR3B と産後 depressive 群との間には有意な関連が認められた。その他、今回、検討した遺伝子多型に関しては、いずれも有意な関連を見出せなかった。

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

周産期にうつ病に陥る女性の頻度は高く、特に、産後うつ病に関する報告は比較的多くなされているが、妊娠中の女性に生じるうつ病については、漸く研究成果が積み重ねられている段階で、その病態は未だ十分には理解されていない。周産期のうつ病の病態解明には、妊娠期から、産後、育児期における、プロスペクティブなゲノムコホート研究が求められている。

そこで、今回我々は妊娠期から産後にかけて、縦断的に妊産婦の抑うつ状態を確認し、心理社会的因子として損害回避(HA)、Social Support Questionnaire-6 (SSQ)並びに生物学的因子として候補遺

伝子との関連を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

対象はA市内の2つの病院(産婦人科)に通院し、2004年8月から2009年10月末までに研究参加に同意が得られた妊産婦551名である。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。

2. 方法

・うつ症状評価

妊娠期および産後のうつ症状評価には、妊娠期、産後用に開発されたエジンバラ産後うつ病自己評価票(Edinburgh Postnatal Depression Scale; EPDS)を使用した。カットオフポイントは8/9点とした。実施時期は妊娠初期・中期(25週まで)、妊娠後期(36週前後)、産後5日目、産後1ヶ月後の4回である。

・HAの状態依存的変化の検討

人格傾向の評価には、Temperament & Character Inventory (以下TCI)のHAを用いた。今回の研究では、各時期のEPDSとHAの相関を検討するとともに、状況依存性を検討するため、EPDSの経過による4群間のHA得点の変化パターンに差異があるかどうかを解析した。

・遺伝子関連解析

遺伝子解析に関しては、EPDSの点数により対象を4群に分類し、5-HT受容体(HTR2A, HTR3A, HTR3B)、BDNFおよびCOMTの遺伝子多型との関連を検討すると同時にHAと遺伝子多型との関連を検討した。

・倫理的な配慮

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、対象者には文書による同意と説明を行った。

C. 研究結果

①EPDSの結果

うつ状態の経過推移は大別して4パターンが見られ、既に妊娠中から産後までうつ状態が持続しているケース(6.6%)、妊娠期にうつ状態が見られたがその後症状が軽減するケース(11.1%)、産後のみうつ状態を呈するケースと(10.4%)、全くうつ状態を呈することのないケース(72.0%)であった。

②HAとの関連

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。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。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。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。

③SSQとの関連

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。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。