

デザインの無作為化比較試験を計画した。
具体的な目的は、今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者を対象に、

①ファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときに初期投与戦略として標準投与量の下限を目標とするのか、上限を目標とするのかいずれが急性期治療として有効性および安全性(即ち、副作用と治療継続)において優れるのか、

②ファーストライン選択薬を3週間服用しても寛解しなかった大うつ病患者を対象に、さらに同じ抗うつ剤を続けるのか、ミルタザピンで増強するのか、ミルタザピンに変薬するのか、いずれが急性期治療として有効性および安全性に優れるか、

③ファーストラインからセカンドラインに至る以上の治療戦略のうちいずれが、急性期治療から継続治療にかけて、もともと有効性および安全性に優れるか、を検討する臨床試験を計画した。

本研究は、上記研究の実施可能性を検証する多施設臨床試験のためのパイロット研究であり、分担研究者が担当する名古屋サイトに加え、高知サイト、横浜サイトをあわせ全3ヶ所で実施予定である。

B. 研究方法

対象：当研究グループは、名古屋サイトの臨床試験を分担する。名古屋サイトの臨床試験参加施設を受診した患者から、以下の適格基準にしたがって対象患者を抽出す

る。

選択基準：

- 1) セルトラリン処方開始に先立つ1ヶ月間に単極性非精神病性大うつ病エピソード(DSM-IV)の診断基準を満たしている
- 2) セルトラリンの処方を開始した日に25歳以上75歳以下である
- 3) セルトラリンによって治療を開始することが適切であると担当医師が判断した
- 4) セルトラリン25mgを3-16日服用して忍容性が確認された
- 5) 選択時に書面による説明同意書を理解し署名可能である
- 6) 電話によって連絡が取れて症状および副作用の評価が可能である

除外基準

- 1) 今回エピソードについて第0日(セルトラリン処方を開始した日)に先立つ1ヶ月に抗うつ剤、気分安定剤(リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン)、抗精神病剤、精神刺激剤(リタリン、ペモリン、アトモキセチン)、電気けいれん療法、うつ病に特異的な精神療法(認知行動療法、対人関係療法)を受けていること
- 2) DSM-IVによる統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害の既往(担当医師が臨床診断)
- 3) DSM-IVによる認知症、境界性パーソナリティ障害、摂食障害、物質依存の現在症(担当医師が臨床診断)
- 4) セルトラリンやミルタザピンの治

療を妨げる可能性のある身体疾患

- 5) セルトラリンやミルタザピンに対するアレルギー
- 6) 終末期の身体疾患
- 7) 現在妊娠または授乳中（6ヶ月以内に妊娠の可能性がある場合は書面により臨床試験中は妊娠を避けることに同意した場合のみ登録可）
- 8) 差し迫った自殺企図の危険が高い人（担当医師が判断）
- 9) 医療保護入院、措置入院を必要とする人
- 10) 6ヶ月以内に転居などにより転院になる可能性が高い人
- 11) 本研究の研究者（主任研究者、共同主任研究者、統計学者、担当医師、CRC、秘書）の同居家族
- 12) 日本語の表記が理解できない人

試験デザイン：評価者盲検化（医師患者非盲検化）、並行群間比較、多施設共同、無作為割り付け比較試験

方法

ステップごとに扱う臨床疑問の4要素を定式化すると以下の通りとなる。

Step I

Patients: 今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者に

Exposure1: セルトラリンを標準投与量の

上限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 100 mg/日

Exposure2: セルトラリンを標準投与量の下限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 50 mg/日

Outcome: 主要アウトカム: 第1から第3週までの PHQ9 のスコアの変化

副次アウトカム:

- 1) 第1から第3週までの BDI2 スコアの変化
- 2) 第3週の寛解（PHQ9 が4点以下）の割合
- 3) 第3週の反応（PHQ9 の50%以上減少）の割合
- 4) 第3週までの割付治療の継続の割合
- 5) 第3週までの FIBSER の変化
- 6) 第1から第9週までの PHQ9 の変化
- 7) 第1から第9週までの BDI2 の変化
- 8) 第9週の寛解（PHQ9 = <4）の割合
- 9) 第9週の反応（PHQ9 の50%以上減少）の割合
- 10) 第9週までの割付治療継続の割合
- 11) 第9週までの FIBSER の変化

Step II

Patients: ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった（第3週の PHQ9 が5点以上）大うつ病エピソード患者

Exposure1: セルトラリン 50mg/日ないし

100 mg/日をさらに6週間続ける

Exposure2: ミルタザピン 15・45 mg/日で
増強する

Exposure3: ミルタザピン 15・45mg/日に
変薬する

Outcome: 主要アウトカム: 第4から第9
週までの PHQ9 のスコアの変化

副次アウトカム:

- 1) 第4から第9週までの BDI2 の
スコアの変化
- 2) 第9週の寛解 (PHQ9 が4点以下)
の割合
- 3) 第9週の反応(PHQ9 の50%以上
減少)の割合
- 4) 第9週までの継続の割合
- 5) 第9週までの FIBSER の変化

Step IIIa [Step I の継続の探索的研究]

Patients: 今回エピソードについて未治療
の、非精神病性の単極性大うつ病エピソード
の患者で、セルトラリン 25 mg に対して
忍容性がある者に

Exposure1: セルトラリンを標準投与量の
上限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 ->

100 mg/日で第3週までのぞみ、第3-9週
はセルトラリン継続に割り付けられて、そ
の後必要に応じて担当医師が変薬

Exposure2: セルトラリンを標準投与量の
下限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 -> 50
mg/日で第3週までのぞみ、第3-9週はセ
ルトラリン継続に割り付けられて、その後
必要に応じて担当医師が変薬

Outcome: 主要アウトカム: 第25週まで治
療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が4
点以下)している者の割合

副次アウトカム:

- 1) 第25週まで治療を継続できてい
てかつ反応(PHQ9 の50%以上減少)してい
る者の割合
- 2) 第1週から第25週までの治療継続
率 (生存曲線)
- 3) 第1週から第25週までの PHQ9
のスコアの変化
- 4) 第1週から第25週までの BDI2 の
スコアの変化

Step IIIb [Step II の継続の探索的研究]

Patients: ファーストラインの抗うつ剤に対
して寛解しなかった(第3週の PHQ9 が5
点以上)大うつ病エピソード患者

Exposure1: セルトラリン 50mg/日ないし
100 mg/日をさらに6週間続け、その後必要
に応じて担当医師が変薬

Exposure2: ミルタザピン 15・45 mg/日で
増強し、その後必要に応じて担当医師が変
薬

Exposure3: ミルタザピン 15・45mg/日に
変薬し、その後必要に応じて担当医師が変薬

Outcome: 主要アウトカム: 第25週まで治
療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が4
点以下)している者の割合

副次アウトカム:

- 1) 第25週まで治療を継続できてい
てかつ反応(PHQ9 の50%以上減少)してい

る者の割合

2) 第4週から第25週までの治療継続率（生存曲線）

3) 第4週から第25週までの PHQ9 のスコアの変化
第4週から第25週までの BDI2 のスコアの変化

（倫理面への配慮）

本臨床試験実施に先立ち、担当医師は対象患者に下記事項について別紙の説明同意文書に基づき十分に説明し、患者が試験内容を良く理解したことを確認した上で、患者本人から文書で同意取得する。なお、本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言およびその改訂版、および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）を遵守して本研究を実施する。

C. 研究結果

平成22年度に研究プロトコルを作成し、高知大学医学部倫理委員会に提出し、承認を受けた。現時点までに、本研究の補助要員として臨床試験コーディネーター

（CRC）を計9名雇用した。高知サイトでは、CRCはハローワークで募集後に面接を経て採用した。CRCは順次増員を行ったがエントリー作業を行うまでに1ヶ月程度は実際の作業をマンツーマンで現場において指導した。

高知サイトでは、平成22年12月から本パイロット試験を開始し、現在までに（平成24年1月24日現在）152名の患者を本臨床試験に登録した。上記の図表の内訳のように高知大学医学部附属病院が18例、近森第二分院1例、藤戸病院10例、愛宕病院34例、はりまやばし診療所32例、いとうクリニック、ここからクリニック50例のエントリーが完了している。各病院のスタッフとは月に1から2回程度の直接的な面接を分担研究者が行いモチベーションの維持に心がけた。CRCは症例を確保するためにCRCが月曜日から金曜日のすべてのエントリー依頼に対応が可能な体制を整えた。患者との関係を保ち、患者のスケジュールを把握するためにCRCは患者ごとに固定をした。またサイトのエントリー漏れを防ぐために新患の受診を把握し、エントリー率が悪い場合は担当医にエントリーを促した。

また研究全体の打ち合わせにおいてサイトの拡大のため、年度内に久留米大学と広島大学に本研究の概略の説明とロールプレイによるCRCのトレーニングを行った。

D. 考察

本パイロット研究では高い実施可能性が示されており、順調に推移すれば予定通り本試験に移行する予定である。本研究により、うつ病に対する「最も速く最も安価に最も多くの患者に良い結果をもたらす薬物療法における治療戦略」を明らかにするこ

とができる。

付随してわが国において多施設共同研究を行う際に有用な経験の蓄積や各種のマニュアルの作成が期待される。新患の予約患者に限定せず、当日の飛び込み診療を受け入れることがエントリー数を伸ばす要因の1つであることがわかった。また CRC のトレーニングにおいては研究の意義を十分に理解させ、考えて実行する能力を育成することがミスを防ぐことであることがわかった。

E. 結論

本研究は、うつ病に対するファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときの適切な標準投与量、ファーストライン選択薬で寛解しなかった際の薬物療法のストラテジー（変薬か増強か）、以上の治療戦略のうちいずれが急性期治療から継続治療にかけてもっとも有効性および安全性に優れるかを明らかにすることを目的とする多施設臨床試験である。分担研究者として、高知サイトの研究を開始した。わが国初の精神科領域における医師主導の大規模臨床試験であるが、創意工夫と医師の熱意があればわが国においてもこれら研究の実施が決して不可能ではないことを示唆している。また主任研究者が常時各サイトを管理し、2週間に1回以上のスカイプ会議を持つことで研究の品質が担保された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

研究 2：抗うつ剤治療に併用する普及型認知行動療法のパイロット研究

A. 研究目的

うつ病治療の臨床現場での第一選択肢は抗うつ剤による薬物療法であるが、薬物療法のみではうつ病の治療は不完全で、2-4ヶ月の急性期治療で寛解に達する者は50%未満である。一方、うつ病に対して有効性を証明されたもう一つの治療法として、認知行動療法があるが、その施行には標準で1セッション1時間×16回の対面治療が必要となり、時間とマンパワーを要する治療であるために、十分な普及に至っていない。認知行動療法は単独で薬物療法とほぼ同等の効果を有するが、併用により各単独治療よりも有効性が増強することも示されている。諸外国では認知行動療法をインターネット上で施行する先駆的な試みも行われている。近年急速に発達している Information and Communication Technology (ICT) とりわけスマートフォンを利用し、日本の患者に適している日本の臨床現場で使用可能な普及型の認知行動療法の開発が必要である。

本研究は、スマートフォン上で患者自身で認知行動療法の可能な部分を施行する普及型の認知行動療法を開発するとともに、少人数における当該認知行動療法プログラムのオープン・パイロット研究を行う。研究機関としては、研究分担者の所属する高知大学医学部附属病院に加え、主任施設の京都大学、分担施設の名古屋市立大学病院の

3 施設で展開している。

B. 研究方法

対象：名古屋市立大学病院を受診した患者から以下の適格基準にしたがって抽出する。

選択基準：

- 1) 20 歳以上
- 2) 性別は問わない
- 3) 現在、DSM-IV の大うつ病、単一エピソードまたは反復性、のエピソード（部分寛解を含む）にある
- 4) 担当医が認知行動療法の適応があると判定した

除外基準：

- 1) 大うつ病、および不安障害以外の DSM-IV の I 軸疾患（認知障害、物質関連障害、精神病性障害、気分障害（大うつ病を除きます）、身体表現性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害など。DSM-IV マニュアルの定義による）を有する患者。
- 2) DSM-IV の II 軸疾患（パーソナリティ障害。DSM-IV マニュアルの定義による）を有する患者

試験デザイン：普及型認知行動療法プログラムを使用したオープン・パイロット研究

方法：20 例のパイロット研究。スマートフォンによる認知行動療法の実施可能性および受容性の検討に十分と判断した。

介入：併用禁忌の薬剤はない。また、本オ

ープン試験中の変薬も可とする。

本オープン試験中は、対面型の認知行動療法は併用しない。オープン試験終了後に対面型の認知行動療法を受けることは可能である。

1) スマートフォン認知行動療法

スマートフォン認知行動療法「こころアプリ」および「元気アプリ」

2) 必要な機器

患者本人のスマートフォンにプログラムをインストールするのが原則であるが、スマートフォンを持たない患者には携帯電話機能を持たない iPod Touch を貸与する

評価方法：次の 2 つの評価尺度を使う。

1) Beck 抑うつ評価尺度第 2 版

(BDI-II)：うつ症状を見る自記式尺度

2) K6：精神的健康の自記式全般的尺度

施行方法

1) 認知行動療法プログラム開始前および終了後に BDI-II を自己記入式で評価してもらう

2) 認知行動療法プログラム内に K6 を組み込み、プログラム実施中は毎週記入してもらう

(倫理面への配慮)

本研究は、世界医師会ヘルシンキ宣言に従い、被験者の希望があれば、いつでも本研究を中止することが可能であることを保証する。患者が研究参加の中止を申し出た際は、当該データの使用を中止する。

説明と同意取得は、説明文書、同意書を用

いる。

個人情報の保護として、データは通し番号をつけて匿名化する。すべてのデータは鍵のかかる部屋のコンピューター内に保存する。データの取扱者は、本研究に関与する研究者に限られる。

C. 研究結果

平成 24 年度から開始した研究ではあるが、認知行動療法と IT 技術それぞれのエキスパートのコメントをもとに認知行動療法プログラムの開発を行った。当施設の研究分担者も認知行動療法のエキスパートとしてプログラムの開発に参加し、フィードバックを双方向に行うことで開発に参加した。また研究主任施設にて承認された研究計画書を当施設向けに改訂して、名古屋市立大学病院倫理審査委員会に提出した。現在は審査結果待ちの状態であるが、承認され次第患者のエントリーを行って研究を開始する予定である。

D. 考察

本パイロット研究で高い実施可能性が示されれば、本試験として無作為割り付け対象試験を開始する予定である。研究により、うつ病に対する「最も速く最も安価に最も多くの患者に良い結果をもたらす薬物療法・精神療法における治療戦略」を明らかにすることができる。

付随してわが国において多施設共同研究

を行う際に有用な経験の蓄積や各種のマニュアルの作成が期待される。

E. 結論

本研究は、薬物療法と精神療法という、うつ病に対する標準治療のストラテジーを確立し、急性期治療から継続治療をもっとも効率的に行うための研究である。分担研究者として、認知行動療法プログラムの開発に参加してパイロット試験の準備を行い、今後わが国のうつ病治療において不可欠となるであろうエビデンス確立に向けて貢献することができた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表（本項は研究 1、2 共通）

著書

1. 下寺信次：今日の治療指針 2013 年度版 統合失調症（維持療法とリハビリテーション）医学書院，東京 印刷中
2. 下寺信次：新・精神保健福祉士養成講座 1 精神疾患とその治療（編集：日本精神保健福祉士養成校協会）第 8 章 精神医療と福祉および関連機関との間における連携の重要性 第 1 節 治療の導入に向けた支援 第 2 節 再発予防のための支援，302-312 頁，中央法規，東京，2012
3. 下寺信次：今日の精神疾患治療指針（編集：樋口輝彦）23 その他の臨床的諸問題 病名告知，954-956 頁，医学書院，東京，

2012

4. 下寺信次：うつ病治療ハンドブック（編集：大野裕）1. 心理教育と家族援助, 226-233 頁, 金剛出版, 東京, 2011
5. 下寺信次：専門医を目指す人の精神医学 第3版（編集：山内俊雄）3. 診断および治療の進め方 C. 治療の進め方 4. 心理教育, 267-269 頁, 医学書院, 東京, 2011
6. 下寺信次：症状からアプローチするプライマリケア（編集：日本医師会学術企画委員会 監修：跡見裕）うつ状態, 215-218 頁, 医歯薬出版, 東京, 2011
7. 下寺信次：精神医学キーワード事典（総編集：松下正明）第15章 非薬物療法・心理社会療法 心理教育, 660-661 頁, 中山書店, 東京, 2011
8. 下寺信次：精神科研修ノート（総監修：永井良三 編集：笠井清登）第2章 精神科研修でマスターすべきこと E. 治療法
9. 患者や家族へのわかりやすい心理教育, 234-235 頁, 診断と治療社, 東京, 2011
9. 下寺信次：専門医のための精神科臨床レビュー 17 精神科治療における家族支援（編集：伊勢田堯, 中村伸一）II. 臨床における家族療法 4. うつ病の家族心理教育の実際, 79-84 頁, 中山書店, 東京, 2010
10. 下寺信次：早期精神病の診断と治療（監訳：水野雅文, 鈴木道雄, 岩田仲生）第7部 治療臨界期：特異的介入方法 17. 早期精神病の家族介入, 298-321 頁, 医学書院, 東京, 2010

論文発表(欧文)

1. Ando S, Yamasaki S, Shimodera S, Sasaki T, Oshima N, Furukawa TA, Astukai N, Kasai K, Mino Y, Inoue S, Okazaki Y, Nishida A: A greater number of somatic pain sites is associated with poor mental health in adolescents: a cross-sectional study. BMC Psychiatry in press
2. Shimodera S, Imai Y, Kamimura N, Morokuma I, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA: Near-infrared spectroscopy (NIRS) of bipolar disorder may be distinct from that of unipolar depression and of healthy controls. Asia-Pac Psychiatry in press
3. Furukawa TA, Watanabe N, Kinoshita Y, Kinoshita K, Sasaki T, Nishida A, Okazaki Y, Shimodera S: Public speaking fears and their correlates among 17,615 Japanese adolescents. Asia-Pac Psychiatry in press
4. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y: Help seeking behaviors among Japanese school students who self-harm: results from a self-report survey with 18,104 adolescents. Neuropsychiatr Dis Treat in press
5. An SK, Chan SK, Chang WC, Chen EY, Chong SA, Chung YC, Hui CL, Hwu HG, Iwata N, Irmansyah I, Jang JH, Kwon JS, Lee JC, Lee HM, Lee EH, Li T, Liu Z, Ma

- X, Mangala R, Marchira C, Matsumoto K, Mizuno M, Shimodera S, Subandi MA, Suzuki M, Tay SA, Thara R, Verma SK, Wong GH: Early psychosis declaration for Asia by the Asian network of early psychosis. *East Asian Arch Psychiatry* in press
6. Tochigi M, Nishida A, Shimodera S, Okazaki Y, Sasaki T: Season of birth effect on psychotic-like experiences in Japanese adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2012
Epub ahead of print
7. Shimodera S, Yonekura Y, Yamaguchi S, Kawamura A, Mizuno M, Inoue S, Furukawa TA, Mino Y : Bipolar I disorder and expressed emotion of families; a cohort study in Japan. *OJPsych* 2:258-261, 2012
8. Tochigi M, Nishida A, Shimodera S, Oshima N, Inoue K, Okazaki Y, Sasaki T: Irregular bedtime and nocturnal cellular phone usage as risk factors for being involved in bullying; a cross-sectional survey of Japanese adolescents. *PLoS ONE* 7(9):1-6, 2012
9. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Ono S, Imamura A, Iga J, Watanabe S, Kikuchi K, Kubo H, Nakataki M, Sumitani S, Imoto I, Okazaki Y, Ohmori T: DNA methylation signatures of peripheral leukocytes in schizophrenia. *Neuromol Med* doi 10.1007/s12017-012-8198-6, 2012
10. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T: Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res* 141:271-273, 2012
11. Kubo T, Sato T, Noguchi T, Kitaoka H, Yamasaki F, Kamimura N, Shimodera S, Iiyama T, Kumagai N, Kakinuma Y, Diedrich A, Jordan J, Robertson D, Doi YL: Influences of donepezil on cardiovascular system - possible therapeutic benefits for heart failure - *Donepezil Cardiac TEst Registry(DOCTER) Study*. *J Cardiovasc Pharmacol* 60(3):310-314, 2012
12. Shimodera S, Kato T, Sato H, Miki K, Shinagawa Y, Kondo M, Fujita H, Morokuma I, Ikeda Y, Akechi T, Watanabe N, Yamada M, Inagaki M, Yonemoto N, Furukawa TA: The first 100 patients in the SUN-D trial(strategic use of new generation antidepressants for depression); examination of feasibility and adherence during the pilot phase. *Trials* 13(80):1-11, 2012
13. Watanabe N & Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y: Deliberate self-harm in adolescents aged 12 - 18; a cross-sectional survey of 18,104 students. *Suicide Life Threat Behav* 42(5):

550-560, 2012

14. Kinoshita K, Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Inoue K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y: Not only body weight perception but also body mass index is relevant to suicidal ideation and self-harming behavior in Japanese adolescents. *J Nerv Ment Dis* 200(4) : 305-309, 2012

15. Oshima N, Nishida A, Shimodera S, Tochigi M, Ando S, Yamasaki S, Okazaki Y, Sasaki T: The suicidal feelings, self-injury, and mobile phone use after lights out in adolescents. *J Pediatr Psychol* 37(9):1023-1030, 2012

16. Ikeda M, Aleksic B, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Matsuo K, Numata S, Watanabe Y, Ohnuma T, Kaneko T, Fukuo Y, Okochi T, Toyota T, Hattori E, Shimodera S, Itakura M, Nunokawa A, Shibata N, Tanaka H, Yoneda H, Arai H, Someya T, Ohmori T, Yoshikawa T, Ozaki N, Iwata N: Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Mol Psychiatr* 17:1-8, 2012

17. Shimodera S, Furukawa TA, Mino Y, Shimazu K, Nishida A, Inoue S: Cost-effectiveness of family psychoeducation to prevent relapse in major depression: results from a randomized controlled trial. *BMC*

Psychiatry 12(40):1-6, 2012

18. Shimodera S, Imai Y, Kamimura N, Morokuma I, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA: Mapping hypofrontality during letter fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 136:63-69, 2012

19. Shimodera S, Kawamura A, Furukawa TA: Physical pain associated with depression: results of a survey in Japanese patients and physicians. *Compr Psychiat* 53:843-849, 2012

20. Lihong Q, Shimodera S, Fujita H, Morokuma I, Nishida A, Kamimura N, Mizuno M, Furukawa TA, Inoue S: Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan. *Early Interv Psychiatry* 6:239-246, 2012

21. Shimodera S: Author's reply to Bichitra N. Patra. *Br J Psychiatry* 200:82-83, 2012

22. Yonemoto N, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Furukawa TA: Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN-D study design and rationale. *Trials* 12(1):A106:1-2, 2011

23. Shimodera S, Shimazu K, Nishida A, Kamimura N, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA: Author's reply to Partha Sarathi Biswas. *Br J Psychiatry* 199:165-166, 2011

24. Furukawa TA, Akechi T, Shimodera S,

- Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Yonemoto N: Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN-D study protocol. *Trials* 12(116):1-20, 2011
25. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML: Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72(12):1651-1658, 2011
26. Kawano M, Sawada K, Tsuru E, Nishihara M, Kato K, Honer WG, Shimodera S: Dopamine receptor D3R and D4R mRNA levels in peripheral lymphocytes in patients with schizophrenia correlate with severity of illness. *OJPsych* 1:33-39, 2011
27. Kawano M, Sawada K, Tsuru E, Nishihara M, Kato K, Honer WG, Shimodera S: Dopamine receptor D3R and D4R mRNA levels in peripheral lymphocytes in patients with schizophrenia correlate with severity of illness. *OJPsych* 1:33-39, 2011
28. Nishii H, Yamazawa R, Shimodera S, Suzuki M, Hasegawa T, Mizuno M: Clinical and social determinants of a longer duration of untreated psychosis of schizophrenia in a Japanese population. *Early Interv Psychiatry* 4:182-188, 2010
29. Nishida A, Sasaki T, Nishimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Yamada T, Takami T, Shimodera S, Itokawa M, Asukai N, Okazaki Y: Psychotic-like experiences are associated with suicidal feelings and deliberate self-harm behaviors in adolescents aged 12-15 years. *Acta Psychiatr Scand* 121:301-307, 2010 (IF4.220)
- 論文 (和文)
1. 下寺信次, 井上新平, 藤田博一, 須賀楓介: アーリーサイコーシス外来における早期介入, *精神神経学雑誌* 印刷中
 2. 下寺信次, 井上新平, 藤田博一, 須賀楓介: 我が国における統合失調症早期介入の現状, 第108回日本精神神経学会学術総会特集号 (電子版), 印刷中
 3. 藤田博一, 下寺信次: 認知・行動療法と家族療法の併用と治療効果, *臨床精神医学* 41(8):1017-1022, 2012
 4. 下寺信次: 思春期の精神障害の疫学と精神疾患の早期介入, *精神科治療学* 26(6):677-680, 2011
 5. 下寺信次, 藤田博一, 河村葵: うつ病の心理教育ポイントとコツ, *Medical Practice* 28(10):1827-1830, 2011

6. 上村直人, 福島章恵, 弘田りさ, 今城由里子, 下寺信次: 高齢者・認知症と性的問題行動, 精神科 19(2):192-197, 2011
7. 下寺信次: 統合失調症の家族心理教育; 現場でいかに実践するか, 認知療法研究 4(2):117-118, 2011
8. 上村直人, 井関美咲, 今城由里子, 下寺信次: 認知症と自動車運転 —現状と課題—Dementia and Driving in Japan·Present states and problems, 老年期認知症研究会誌 16:105-107, 2010
9. 上村直人, 谷勝良子, 井関美咲, 下寺信次, 諸隈陽子: 認知症と自動車運転 Dementia and driving, 老年期認知症研究会誌 17:46-49, 2010
10. 三野善央, 下寺信次, 藤田博一, 諸隈一平, 米倉裕希子, 何玲, 周防美智子, 山口創生, 井上新平, 馬場園明: 統合失調症における家族心理教育の費用便益分析, 社会問題研究 59: 1-6, 2010
11. 泉本雄司, 下寺信次: 子どものこころ診療部とアーリーサイコーシス外来の連携～子どものこころ診療部の活動を中心として～, 思春期学 28(4):407-411, 2010
12. 藤田博一, 諸隈一平, 上村直人, 下寺信次, 井上新平: 8,000名を対象とした教職員復帰サポートシステムの構築と効果判定について; 高知県での取り組み, 日本社会精神医学会雑誌 19(1):77-83, 2010
- 学会発表
- シンポジウム
1. 下寺信次: 若者の「死にたい」を扱う, 第36回日本自殺予防学会総会, 東京, 2012
2. 下寺信次, 井上新平, 藤田博一, 須賀楓介: アーリーサイコーシス外来における早期介入, 第108回日本精神神経学会シンポジウム, 北海道, 2012
3. 下寺信次, 井上新平, 藤田博一, 須賀楓介: 我が国における統合失調症早期介の現状, 第108回日本精神神経学会シンポジウム, 北海道, 2012.
4. 下寺信次: 日本における心理教育; わかりやすい理論と臨床場面での実践方法, 第30回日本社会精神医学会, 奈良, 2011
5. 下寺信次: 発達過程から見た統合失調症顕在発症に至るまでの精神病理と病態 中高生に見られるPLEs (Psychotic Like Experiences), 第52回日本児童青年精神医学会総会, 徳島, 2011
6. 西田淳志, 向谷地生良, 下寺信次, 木下善弘: 統合失調症に対する心理社会的治療および研究, 第10回日本認知療法学会シンポジウム, 大阪, 2011
7. 下寺信次: 統合失調症の家族心理教育; 現場でいかに実践するか, 第10回日本認知療法学会シンポジウム, 大阪, 2011
- 一般演題
1. Shimodera S, Kawamura A,

Fujita H, Suga Y, Kamimura N, Inoue S, Furukawa TA: Physical Pain and Depression; a survey in Japanese patients and physicians, 20th European Congress Psychiatry EPA 2012, Prague, 2012

2. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y: Help seeking behaviors among adolescents with self harm; representative self-report survey of 18,104 students, The 2012 APA(American Psychiatric Association) Annual Meeting, Philadelphia, 2012

3. Yonemoto N, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Furukawa TA: Strategic use of new generation antidepressants for depression; SUN(^-^)^D study design and rationale, Clinical Trials Methodology Conference 2011, Bristol, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業[精神障害分野]）

総合分担研究報告書

新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験：熊本サイト

研究分担者 池田学、藤瀬昇

熊本大学医学部神経精神科 教授、講師

研究要旨 熊本県においては周到な準備の上、2011年10月より患者エントリーを開始した。本県における上記の研究課題についての進行状況を報告する。

熊本では、2010年秋と2011年春の2回にわたり古川主任研究者より「うつ病の最適治療戦略を確立するための大規模多施設研究」についての講演を聞く機会があり、本研究への参加を募ったところ、複数の診療所と精神科病院から参加希望の表明があった。未治療のうつ病例が多く受診しそうな施設という観点から、2つの精神科クリニック（よやすクリニック、池上第二クリニック）、2つの精神科病院（弓削病院、八代更生病院）、2つの総合病院精神科（熊本市市民病院精神科、熊本大学医学部附属病院神経精神科）の計6施設でスタートすることとなった。ちなみに2つの精神科病院は共に向精神薬に関する治験を積極的に行い、独自にCRCを採用している病院である。

まず研究プロトコルを作成し、熊本大学生命科学研究部倫理委員会に提出し承認を受けた。当科にはこれまで臨床試験コーディネーター（CRC）採用の経験がなかったため、院内の治験支援センターに情報提供を依頼したところ、熊本の治験サポート会社を紹介してもらった。しかしながら当

方では具体的な業務内容がイメージ出来ておらず、結局、契約内容については中央事務局と直接連絡を取合ってもらったこととなった。この時点で何名のCRCが担当するかは未定で、名古屋で行われた事前研修には数名CRCが参加し、現在2名のCRCが本研究業務に従事している。H23年9月24日に、中央事務局から古川主任研究者、熊本の11名の精神科医、5名のCRC候補者が参加し、熊本大学神経精神科の会議室においてスタートアップミーティングを開催した。全施設が一堂に会する機会を利用し、その場で各施設の外来診療状況を確認し、CRC派遣曜日の調整を行うことが出来た。独自にCRCを採用している2つの精神科病院については、当然のことながら自前のCRCが本研究における業務内容を行うこととなった。よやすクリニックには火・水曜の午後、池上第二クリニックには木曜終日、熊本市市民病院精神科には月曜午後、熊本大学医学部附属病院神経精神科には木・金曜14～17時に、それぞれエントリー症例の予約が入ったときにCRCを派遣するオンデマンド方式で当面行っていくことが決

- 平原佐斗司, 池田恵理子, 元永拓郎, 安田朝子, 木之下 徹, 朝田 隆, 池田 学, 小阪憲司. 認知症に伴う行動・心理症状 (BPSD) への医療介入に関する実態調査. 日本老年精神医学雑誌 22 : 313-324, 2011
- ㉞ 今井幸充, 長田久雄, 本間 昭, 萱間真美, 三上裕司, 加藤伸司, 木村隆次, 石田光広, 沖田裕子, 遠藤英俊, 池田 学, 半田幸子. 認知機能障害を伴う要介護高齢者の日常生活動作と行動・心理症状を測定する新評価票. 日本老年精神医学雑誌 22 : 1155-1165, 2011
 - ㉞ 城野 匡, 弟子丸元紀, 兼田桂一郎, 池田 学. 集団発生した高校生の過換気症候群発端者の15年後の再発. 臨床精神医学 40 : 117-122, 2011
 - ㉞ 趙 岳人, 川島邦浩, 木下秀一郎, 森脇正詞, 大賀 肇, 田伏英晶, 池田 学, 岩田沖生. 統合失調症治療における服薬状況の MEMS (Medication Event Monitoring System) 多施設研究-アドヒアランスを維持することの重要性-. 臨床精神薬理 14 : 1551-1560, 2011
- II. 著書
- ㉞ Ikeda M, Hodges J. Dysphagia and eating behavior of Dementias. In Principles of Deglutition: A Multidisciplinary Text for Swallowing and its Disorders, edited by Drs. Reza Shaker, Greg Postma, Peter Belafsky and Caryn Easterling. Springer Science and Business Media (in press)
 - ㉞ 池田 学, 橋本 衛. 認知症の症候学 : 概論. 日本臨床増刊号 認知症学 上. 日本臨床社 : 291-296, 2011
 - ㉞ 品川俊一郎, 池田 学. 認知症の症候学 : 概論. 日本臨床増刊号 認知症学 上. 日本臨床社 : 376-379, 2011
 - ㉞ 池田 学. ピック病 (前頭側頭葉変性症). 精神医学キーワード事典 (松下正明総編). 中山書店, 東京, 370-372, 2011
 - ㉞ 池田 学. 前頭側頭型認知症. 専門医をめざす人の精神医学第3版 (山内俊雄, 小島卓也, 倉知正佳, 鹿島晴雄編). 医学書院, 東京, 304-306, 2011
 - ㉞ 池田 学. 前頭側頭葉変性症の精神症状. 日常診療で出会う高齢者精神障害のみかた (松下正明監修). 中外医学社, 東京, 235-240, 2011
 - ㉞ 池田 学. 前頭側頭葉変性症. 別冊NHKきょうの健康 認知症 (山田正仁総監修). NHK出版, 東京, 72-79, 2011
 - ㉞ 池田 学. 認知症 その他の原因. 別冊NHKきょうの健康 認知症 (山田正仁総監修). NHK出版, 東京, 80-84, 2011.
 - ㉞ 池田 学. 過食、嗜好の変化など食行動異常で発症し、次第に意欲低下、こだわりが強くなったが、受診理由を尋ねると「特に困ることはない」と淡々と答える症例. プライマリケア医の認知症診療入門セミナー (小阪憲司編). 新興医学出版社, 東京, 133-139, 2011
- III. 雑誌総説
- ㉞ 池田 学. 認知症疾患における鑑別診断の重要性. Progress in Medicine 31 : 1850-1854, 2011
 - ㉞ 池田 学. 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

- と“うつ”. 分子精神医学 11:241-243, 2011
- ㉞ 池田 学. 認知症の症候学. 日医生涯教育講座カラー図説 (監修:朝田 隆). 日医雑誌 140 : 2011
 - ㉞ 池田 学. 診療連携上の相互支援を再考する -熊本モデルを中心に-. 日本老年医学雑誌 22 増刊号 I : 143 -148, 2011
 - ㉞ 池田 学. 老化によるもの忘れとアルツハイマー型認知症. CLINICIAN 11: 91-95, 2011
 - ㉞ 池田 学. 認知症の前駆状態. 精神科診断学 4 : 55-62, 2011
 - ㉞ 上村直人, 池田 学. 認知症の人の自動車運転の実態. 認知症ケア事例ジャーナル 4 : 151-158, 2011
 - ㉞ 清水秀明, 池田 学. 認知症臨床に役立つ生物学的精神医学⑬ 前頭側頭葉変性症の分類・病期と診断. 老年精神医学雑誌 22 : 1175-1184, 2011
 - ㉞ 池田 学, 小嶋誠志郎. 病診連携と認知症疾患センター -熊本モデルを中心に-. 精神科 19 : 120-124, 2011
 - ㉞ 橋本 衛, 小川雄右, 池田 学. 前頭側頭葉変性症の臨床行動学 -抽象的態度の障害との関連 -. 高次脳機能研究 31 : 269-276, 2011
 - ㉞ 橋本 衛, 池田 学. 非 Alzheimer 型認知症. 日本内科学会雑誌 8 : 2099-2108, 2011
 - ㉞ 橋本 衛, 池田 学. 認知症医療において求められる大学病院精神科医の役割. Cognition and Dementia 10 : 211-215, 2011
 - ㉞ 城野 匡, 池田 学. アパシー. 認知症の最新医療, 120-125, 2011
 - ㉞ 石川智久, 池田 学. 前頭側頭型認知症. 総合臨牀 60 : 1851-1858, 2011
 - ㉞ 矢田部裕介, 橋本 衛, 池田 学. 認知症の最新薬物治療ガイドライン. 臨床精神薬理 14: 977-983, 2011.
 - ㉞ 本田和揮, 橋本 衛, 池田 学. 前頭側頭型認知症 薬物治療と非薬物治療. Clinical Neuroscience 29 : 338-341, 2011
 - ㉞ 福永竜太, 阿部恭久, 藤瀬 昇, 池田 学. 特集企画 : なぜ今、メンタルヘルスが問題か 年代別のメンタルヘルス—こころの問題への理解と対応 高齢者. 臨牀と研究 88(3): 302 -307, 2011.
 - ㉞ 遊亀誠二, 橋本 衛, 池田 学. クッシング症候群の精神症状. Schizophrenia Frontier vol.12 No.1,16-20. 2011
 - ㉞ 松崎志保, 橋本 衛, 池田 学. アルツハイマー病の病態と診断の基本. Cognition and Dementia 10 Suppl.1: 6-11, 2011
 - ㉞ 柏木宏子, 橋本 衛, 池田 学. 前頭側頭葉変性症と脳血管性認知症の認知症症状. Mebio 28 : 34-39, 2011
 - ㉞ 堤 勇人, 橋本 衛, 池田 学. 前頭側頭葉変性症. 臨牀と研究 88 : 13-21, 2011
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。

3. その他

特記すべきことなし。

妊娠中及び産後における精神的健康に関する研究

研究分担者 尾崎紀夫

名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学分野 教授

研究要旨：産後は抑うつ状態のみならず、軽躁状態を呈する場合が多いこと、さらに産後うつ病を呈した症例は双極性障害に転ずることも多いことが報告されている。また、産後うつ病を含むうつ病発症には、ソーシャルサポートの欠如が関与していることも報告されている。以上を踏まえ、本年度は、軽躁状態の評価尺度(The highs scale)を用いて解析を施行すると同時に、ソーシャルサポートの関与を明らかにするために予備的検討を実施した。その結果、産後 5 日間の気分状態の経過により「健常群(59.8%)」「抑うつ群(21.8%)」「気分変動群(18.4%)」に分類可能であり、「気分変動群」は 68.8%という高い割合で産後 1 ヶ月において抑うつ状態を呈した。また、周産期におけるソーシャルサポートを評価するためソーシャルサポート質問票を使用しているが、その信頼性・妥当性について検証した結果、周産期の評価尺度として妥当なものであることが示された。

1. 研究目的・背景

我々は、妊産婦を対象として、前向きコホート研究により気分変動に関与する因子を同定して、妊産婦の気分障害の早期発見・適切な介入方法を模索している。

1) 近年、産後は抑うつ状態のみならず、軽躁状態を呈する場合が多いこと、さらに産後うつ病にも一定数双極性障害の患者が含まれている可能性が示唆されている。しかし、既存の研究においては、産後の軽躁状態も抑うつ状態も含めた気分変動について研究した報告は乏しい。そこで、今年度においては軽躁状態の評価尺度(The highs scale)を用いて解析を施行した。

2) 低いソーシャルサポートはうつ病一杯産後うつ病のリスク因子の 1 つであり、育

児との関係も報告されている。またサポートは社会的認知や感情と関連しており、様々な対人関係の過程や概念が含まれているため尺度の適切な選択は難しいと言われている。そこで、ソーシャルサポート質問票（Social Support Questionnaire-6；SSQ-6）を用い、日本でも信頼性・妥当性が示されているが、周産期についての信頼性・妥当性を調査した。

2. 研究方法

2004 年 8 月～2012 年 10 月末までに、名古屋市内の産婦人科をもつ計 3 病院にて母親教室等で研究説明を行い、同意が得られた計 809 名の参加者に、妊娠前期及び後期、産後 5 日間、産後 1 か月で自己記入式質問

紙の回答を依頼した。評価尺度として、抑うつ状態には、エジンバラ産後抑うつ自己評価票 (Edinburgh Postpartum Depression Scale ; EPDS)、軽躁状態には、「The Highs」スケール (The ‘Highs’ scale ; the ‘Highs’)、ソーシャルサポートには、ソーシャルサポート質問票 (Social Support Questionnaire -6 ; SSQ-6) を用いた。尚、The ‘Highs’ は 2011 年 4 月以降の研究参加者より研究に追加し、87 名から回答を得た。

この 87 名を対象に、産後 5 日間において抑うつ状態も軽躁状態も呈さなかった場合を「健常群」、抑うつ状態のみを呈した場合を「抑うつ群」、抑うつ状態も軽躁状態も認めなかった場合を「気分変動群」として各群の割合を求めた。また、産後 1 ヶ月において抑うつ状態を呈する頻度を各群について求めた。SSQ-6 については、研究同意を得られた参加者のうち欠損値のない 781 名を無作為に 2 群に分け 394 名に対して探索的因子分析、残りの 387 名に対し確認的因子分析を行った。

なお、本研究は名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認に則り実施した。

3. 研究結果および考察

1) 87 名中、産後 5 日間の気分状態は「健常群」が 52 名(59.8%)、「抑うつ群」が 19 名(21.8%)、「気分変動群」が 16 名(18.4%)となった。また、産後 1 ヶ月において抑うつ状態を呈した女性は 87 名中 21 名となり、「健常群」が 52 名中 6 名、「抑うつ群」が 19 名中 4 名、気分変動群が 16 名中 11 名となった。

2) SSQ-6 について、探索的因子分析の結果

「人数」、「満足度」の 2 因子構造で、因子相関は、0.13 であった。確認的因子分析の結果、多母集団での交差妥当性も示した。内的整合性について、Cronbach α 係数は、人数 =.89、満足度 =.96、Test-retest reliability について妊娠中と産後における尺度得点の相関が、人数=.81、満足度=.30 (両 $p<0.01$)、構成概念妥当性について EPDS 得点との相関が、妊娠中の人数=-.13、満足度=-.25、産後の人数=-.24、満足度=-.22 (すべて $p<0.01$) と高い負の相関を認めた。

4. 考察

産後 5 日間に気分変動を認める女性は産後 1 ヶ月において抑うつ状態を 68.8%という高い割合で呈することが判明した。本研究により、マタニティーブルーズと同等、もしくはそれ以上に産後の気分変動に注意を払う必要がある可能性が示唆された。SSQ-6 について、6 つの質問項目の内的整合性は高いが、因子分析の結果より各項目の人数と満足度の質問では構成概念が異なることが示された。

5. 結論

産後 5 日間の気分状態の経過により「健常群(59.8%)」「抑うつ群(21.8%)」「気分変動群(18.4%)」に分類できた。また、「気分変動群」の 68.8%が産後 1 ヶ月において抑うつ状態を呈した。

SSQ-6 は 2 因子構造であり、内的整合性、test-retest reliability、構成概念妥当性の高さも示され、周産期のソーシャルサポートを評価する尺度として妥当であると考えられた。

*健康危険情報