

**厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合研究事業）**  
**分担研究報告書**

うつ病の残遺不眠のバイオマーカーについての研究

**研究分担者** 清水徹男 秋田大学医学部大学院医学系研究科精神科学講座 教授

**研究要旨**

うつ病の急性期に不眠症状に対して用いた睡眠薬を、うつ病症状が寛解した後で中止できる状態にあるか否かを判断する客観的な指標はないため、漫然と睡眠薬の処方が継続される危険性がある。本研究ではうつ病の残遺不眠に関係する客観的指標の候補の1つとして、サイトカインについて検証することを目的とした。本年度は倫理委員会への申請と承認、検体測定外部委託業者との契約締結、測定備品の確保を行った。来年度早々から健常被験者の測定を開始し、その結果をもってうつ病患者での測定を行う。

**A. 研究目的**

うつ病の急性期には不眠症状はほぼ必発であり、睡眠薬などでの治療が行われている。うつ病が寛解したと見なされる状態になった時点で睡眠薬を中止できるのかどうか、すなわち残遺不眠があるのかどうかを見極める必要があるが、これに関する客観的な指標はなく、多くの場合は睡眠薬を漸減中止して不眠症状が出現するかどうかといったような試行錯誤による判定がなされているものと推察される。うつ症状が軽快しているときにはこのような試験的な減薬は医師側も患者側も及び腰になることがあり、明確な必要性が確認されることがないまま漫然と睡眠薬を投与されていることがある。睡眠薬を長期に服用しているケースでは依存の問題も併存している可能性があるため、睡眠薬中止の可否判断はより難しくなる。不要な睡眠薬投与をなくしていく

ためには、うつ病の残遺不眠の有無を客観的に判断するための有用なバイオマーカーの特定が望まれる。我々がその候補として考えているのはサイトカインである。

IL-1 や TNF- $\alpha$  といった炎症性サイトカインは、徐波睡眠を増やすことが示されているが、HPA axis の亢進をきたすような濃度ではむしろ睡眠を妨げる可能性も指摘されている。うつ病では炎症性サイトカインである IL-1、IL-2、IL-6 の増加を認める群があり、IL-1 や TNF- $\alpha$  の血中濃度は身体疾患に伴ううつ症状の重症度と正の相関があるという報告がある。このように不眠とうつの間にはサイトカインという共通点がある。また再発を繰り返すうつ病の患者では、初回エピソードが寛解した時点での睡眠薬の量が有意に高いという報告もあり、残遺不眠の正しい評価がうつ病の再発予防に役立つ可能性もある。

一方で、うつ病の治療後には抗炎症性サイトカインである TGF- $\beta$ 1 が増加しているという報告がある{Lee, 2006 #145}。抗炎症性サイトカインは生理的な睡眠を妨げるとされており、うつ病の寛解期の残遺不眠には抗炎症性サイトカインが関係している可能性も考えられる。

本研究ではうつ病の残遺不眠に関係する要因の1つとしてサイトカインの影響について検証することを目的とする。

## B. 研究方法

(1)秋田大学医学部附属病院および関連する精神科病院にて治療中の大うつ病性障害(DSM-IV)の寛解期(HAM-D 7)において不眠症状がある者、(2)同じく大うつ病性障害の寛解期において残遺不眠がない(睡眠薬を処方されておらず、かつ不眠症状がない)者、(3)健常被験者の3群の被験者を対象とし、血液中の炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ )、抗炎症性サイトカイン(IL-10、IL-13、TGF- $\beta$ 1)、BDNF、血漿 ACTH およびコルチゾール値を測定する。それぞれの被験者の睡眠状態は活動量計(FS-750, エステラ社製)を用いて評価する。

## C. 研究結果

本年度は倫理委員会への申請と承認、検体測定外部委託業者との契約締結、測定備品の確保を行った。来年度早々から健常被験者の測定を開始し、その結果をもってうつ病患者での測定を行う。

## D. 考察・結論

サイトカインが睡眠と関連することを示

す報告は数多く存在するが、当然のことながら、サイトカインは免疫系が働く状況では変動が起こる。そのため、健常被験者でのばらつきとその要因(感染、外傷、運動、肥満、睡眠状態、アルコールなど)について解析を行い、うつ病患者における測定条件を設定する必要がある。

## E. 研究発表

なし

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし