

うつ病性障害, 特定不能のうつ病性障害, 不安障害, 適応障害と診断され, SDS 及び SAS の回答が得られた患者 221 例 (男性96例, 女性 125 例). 平均年齢は 36.1 ± 14.9 歳.

方法: SDS 及び SAS 総合得点得点平均値 (以下 SDS 及び SAS 値) について, 1) 以下の群間で Student の t 検定を施行. i) 抑うつ群 (大うつ病性障害, 特定不能のうつ病性障害, 適応障害, 抑うつ気分を伴うもの) 134 例と不安群 (不安障害, 適応障害, 不安を伴うもの) 87 例, ii) 大うつ病性障害, 単一エピソード群 72 例と反復性群 24 例. 有意差を認めた群間で項目別得点平均値について, t 検定を施行. 2) 特定不能のうつ病性障害 25 例, 大うつ病性障害, 軽症群 27 例, 中等症群 61 例, 重症群 8 例の 4 群間で, one-way ANOVA により解析の上, Bonferroni の follow up T 検定を施行.

結果: 有意差を認めたもののみ記す. 1) SDS 値は, 抑うつ群が不安群より有意に ($p < 0.01$) 高く, ゆうつ・啼泣・体重減少・便秘・日内変動・食欲・希望のなさ・自己過小評価・空虚の 9 項目において, 抑うつ群が不安群より有意に ($p < 0.025$) 高い. 2) SDS 値は $F = 6.908$, $df = 3$ ($p < 0.001$) と 4 群間に有意差を認め, 大うつ病性障害, 中等症群及び重症群共に, 特定不能のうつ病性障害群より有意に ($p < 0.05$) 高い.

考察: Zung らは, SDS 値はうつ病性障害群が他の精神障害群より有意に高いと報告し, 岡村らは, SAS 値は不安障害群 (DSM-III-R) が正常対照群より有意に高いと報告した. また Kaneda らは, SDS 値は気分障害群及び不安障害群 (DSM-IV) 共に正常対照群より有意に高いが, 両障害群間には有意差がないと報告した. 我々の研究では, SDS 値は抑うつ群が不安群より高く, SDS の有用性が示された. また SDS 値は, 大うつ病性障害, 中等症群及び重症群が共に, 特定不能のうつ病性障害群より高く, 抑うつ群の重症度を反映している可能性が示唆された. 他方, SAS 値は不安群と抑うつ群間に差を認めず, 抑うつ群では抑うつに加え不安も伴うためであると思われた.

12) Fluvoxamine のうつ病に対する臨床効果と抗不安薬との薬物相互作用について

鈴木雄太郎・塩入 俊樹
村竹 辰之・川嶋 義章 (新潟大学)
佐藤 聡・染矢 俊幸 (精神医学)
萩原美枝子 (新潟大学附属病院 薬剤部)

本邦において fluvoxamine (FLV) はうつ病治療において非常に重要な役割を果たしているが, 実際の臨床現場においてどのように使っていくか, 他の抗うつ薬と比べてどのような特色があり, それをどのように臨床に活用していくかについて実証的な研究は少ない. そこで我々は I. FLV の用量と臨床効果との関連, II. FLV と併用される頻度の高い alprazolam (ALP), etizolam (ETZ) との薬物相互作用, ALP, ETZ 代謝に関与すると考えられている代謝酵素 Cytochrome P 450 (CYP) 2 C19 遺伝子多型がこれら相互作用に及ぼす影響について検討した.

I. FLV の用量と臨床効果との関連

〔方法〕対象はうつ状態を呈する外来患者で本研究に口頭及び文書で同意の得られた 24 名 (男性 10 名, 女性 14 名). 年齢は 19~67 (mean ± SD, 42.2 ± 14.2) 歳, 初診時のハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) の点数 (17 item) は 11~27 (17.9 ± 5.0) 点であった. 診断の内訳は大うつ病性障害 18 名, 双極 II 型障害 3 名, 気分変動性障害 1 名, 適応障害 2 名であった. これら患者に対して FLV 25 mg で治療開始し, 2 週間毎に HAMD・副作用を評価, HAMD 改善率によって FLV 用量を調整した.

〔結果〕治療終了例 16 名の内, HAMD 7 点以下となった寛解例は 9 例, 非寛解例は 7 例であった. 寛解例と非寛解例の初診時 HAMD に有意差は認められなかった. 寛解例では初診から寛解に至る期間は平均 4.1 ± 3.6 週, 寛解時の FLV 用量は 72.2 ± 55.1 mg であった. HAMD 18 点未満の軽症群と HAMD 18 点以上の中等症~重症群を比較した場合, 最終累積寛解率はどちらも約 60% と同等であったが, 軽症群では治療開始 2 週目において既に累積寛解率は 60% であり, 一方中等症~重症群では同時期の累積寛解率は 20% であった. 対象を DSM-IV の大うつ病性障害に限り, その重症度によって累積寛解率を検討したところ, 軽症群と中等症~重症群の最終累積寛解率はそれぞれ 83.3, 57.1%, 軽症群の治療開始 4 週目における累積寛解率は 50.0%, 中等症~重症群では 28.6% であり, やはり軽症群では早く寛解に至る傾向がみられた.

II. FLV と ALP, ETZ との薬物相互作用について

〔方法〕精神疾患のために ALP, または ETZ 単剤で治療されていた外来患者で, それ以前またはその後に FLV を併用しており, 本研究に同意の得られた男性18名, 女性23名. 年齢は16~73 (37.9 ± 15.7) 歳, ALP, ETZ 服薬患者はそれぞれ23名, 18名であった. ALP, ETZ, FLV 用量はそれぞれ0.40~1.60 (1.01 ± 0.27) mg, 0.75~3.00 (1.60 ± 0.81) mg, 25~200 (37.2 ± 31.7) mg であった. 採血は同一処方で2週間以上経過した時点に行い, ALP, ETZ の服薬, 採血時間は FLV 併用前後で統一した. ALP, ETZ, FLV の血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィー法でおこなった. CYP2C19の変異アレルである*2, *3を同定し, 相互作用とこれら変異アレルとの関係を検討した.

〔結果〕①FLV 併用により, ALP 血中濃度は平均で58%有意に上昇する ($p < 0.001$) という結果であったが, 個体によってその影響の受け方は大きく異なり, ほとんど影響を受けないものから最大約4倍にまで血中濃度が上昇する個体がみられた.

②FLV 併用により, ETZ 血中濃度は平均で81%上昇した ($p < 0.001$). しかし, ALP の場合と同様にその影響の受け方は大きくばらつき, 最大約5倍にまで血中濃度が上昇する個体がみられた.

③ALP, ETZ とともにCYP2C19*2または*3のホモ接合体では, CYP2C19変異アレルを持たない個体やCYP2C19*2または*3を1つもつ個体に比べて, FLV 併用による血中濃度変化率のばらつきが少ない傾向が認められた.

13) 超高磁場 (3 Tesla) MRI 装置を用いた精神分裂病の拡散テンソル解析

北村 秀明・塩入 俊樹 (新潟大学 精神医学)
染矢 俊幸
松澤 等・中田 力 (新潟大学脳研究所 脳機能解析学)

〔緒言〕症候学的にも病因論的にも異種性が著しいとされる精神分裂病は, 統合的情報処理器官である脳の複雑な神経回路網の解明なくしては, 究極的解明は困難であると思われる. 神経回路網の発達過程や病的変化を *in vivo* で検索する唯一の方法論が, 拡散強調 MR 画像法による軸索回路網解析であり, 我々は現在, 超高磁場 (3 Tesla) MRI 装置を利用して, 精神分裂病の軸

索回路網異常の検出に取り組んでいる.

〔対象と方法〕対象は, 正常対照者3名 (平均25才) と, DSM-IVの診断基準を満たす外来通院中の分裂病患者6名 (20才代3名, 平均26才; 30才代3名, 平均35才) で, 全員男性である. 研究参加者と患者の保護者の全員から, informed consent を書面で得た.

MRI 装置は, ANMR 社の EPI 装置を付加した GE Signa 3T 装置であり, Stejskal-Tanner sequence DWI とその EPI version により, 拡散強調軸位断画像を取得した.

Dorsal prefrontal cortex と inferior parietal lobule の脳白質を, 拡散テンソル解析の関心領域としたので, 脳梁膝部上方を通る2枚の軸位断スライス上に, 9 pixel からなる正方形 ROI を, 1スライスあたり4つ (左右前頭葉と頭頂葉の白質), 計8つ設置した. 固有値, 固有ベクトルがピクセルごとに算出され, 最大固有値 λ_1 , 2番目に大きい固有値 λ_2 , 3番目に大きい固有値 λ_3 , Trace から, Fractional anisotropy (FA) が算出された. FA は, 完全な等方性拡散の場合は0, $\lambda_1 \gg \lambda_2, \lambda_3$ の場合は1に漸近する, 不等方性拡散の指標である. 8つの ROI それぞれにおける FA を, 有意水準1%で検定した.

〔結果〕左前頭葉 ROI のみ, 3群間で有意な FA 値の違いを認めた (上部スライス $p = 0.000$, 下部スライス $p = 0.003$, Kruskal-Wallis test).

Post hoc test では, 20才代分裂病群と30才代分裂病群は, 正常対照群と比較して, 有意に FA 値が低かった (上部スライス, 順に $p = 0.000, p = 0.001$; 下部スライス, 順に $p = 0.003, p = 0.001$; Mann-Whitney test). しかし, 20才代と30才代の分裂病群間に, 有意な FA 値の差はなかった (上部スライス $p = 0.728$, 下部スライス $p = 0.300$, Mann-Whitney test).

〔考察〕正常対照者と比較して, 精神分裂病患者では, 左前頭葉白質の FA 値が小さい傾向があった. 精神分裂病の左半球障害説は, 古くは左半球にてかんかん焦点を持つ患者の幻覚妄想状態を調べた Flow-Henry の研究や, 最近では精神分裂病における言語流暢性テスト時の左背外側前頭皮質の血流増加不良を根拠に提唱された. また最近の MRI 研究は, 側頭平面の大きさに通常みられる左右差 (左>右) の, 減少あるいは逆転を報告しており, 左右半球分化の異常を唱える理論家もいる.

本研究により, 超高磁場 MRI 装置による拡散テンソル解析を用いれば, 精神分裂病における軸索回路網異常を, 非侵襲的に定量評価できる可能性が示された. 今